



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**DEFICIENCIA E INTOXICACION POR
CUBRE EN OVINOS:
ESTUDIO RECAPITULATIVO DE 1980 A 1990**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :**

MARIA DE LOS ANGELES MARTINEZ PEREZ

Asesor: M.V.Z. Jesús Romero Martínez



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
Resumen.....	I
Introducción.....	1
DEFICIENCIA DE COBRE	
Generalidades.....	12
Epizootiología.....	15
Etiología.....	24
Patogenia.....	28
Cuadro clínico.....	40
Química clínica.....	45
Anatomía patológica.....	50
Diagnóstico.....	53
Tratamiento.....	56
Prevención y control.....	58
INTOXICACION CON COBRE	
Generalidades.....	65
Epizootiología.....	67
Etiología.....	71
Cuadro clínico.....	84
Química clínica.....	86
Anatomía patológica.....	91
Diagnóstico.....	95
Tratamiento.....	97
Prevención y control.....	100
Análisis de la información.....	102
Literatura citada.....	106

RESUMEN

Martínez Pérez María de los Angeles. Deficiencia e Intoxicación por Cobre en ovinos: estudio recapitulativo de 1980 a 1990. Asesorado por el MVZ Jesús Romero Martínez.

Se llevó a cabo el presente estudio recapitulativo que está sustentado en libros y artículos obtenidos en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), acudiendo a sus bancos de información como el Índice Veterinarius, el índice Agrícola de América Latina y del Caribe, y el banco de datos Bive (Banco de Información en Veterinaria). también se recurrió a la biblioteca del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP) y a la Universidad Autónoma de Chapingo.

Los libros y artículos consultados fueron traducidos al español, analizados y resumidos. El presente trabajo se divide en dos partes; la primera que trata sobre la deficiencia de cobre y la segunda de la intoxicación por cobre, en ambos la información se clasifica en los siguientes índices: Generalidades, Epizootiología, Etiología, Cuadro Clínico, Química Clínica, Anatomía Patológica, Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y control. Este trabajo consta también del Análisis de la información y literatura citada.

La deficiencia e intoxicación por cobre en ovinos son enfermedades ampliamente distribuidas en todo el mundo, sin embargo el presente estudio indica que en México existen muy pocos trabajos sobre el tema, al igual que en América Latina. Es importante realizar investigaciones sobre este tema en nuestro país, para poder ubicar la distribución e incidencia de estas afecciones, así como de las pérdidas económicas que derivan de estas enfermedades.

La importancia del cobre en la salud animal y en la enfermedad está bien documentada, tanto la deficiencia como la intoxicación por cobre pueden ocurrir en condiciones naturales y

conducir al decremento de la producción, desarrollo de lesiones patológicas y en última instancia la muerte del animal.

El presente trabajo pretende servir como una obra de consulta e información de fácil acceso, así como de elemento de sustentación de futuras investigaciones sobre estas enfermedades, además de proporcionar información actualizada sobre el tema.

I N T R O D U C C I O N

La deficiencia e intoxicación por Cobre (Cu) en ovinos son enfermedades que se han reportado en todo el mundo y atacan sucesivamente zonas endémicas, ocasionando pérdidas económicas importantes a la industria ovina, que son el resultado de la alta mortalidad de animales enfermos, el costo de programas preventivos, retraso en el desarrollo de los animales y lana defectuosa; el presente trabajo es un estudio recapitulativo sobre el tema que comprende lo publicado desde 1980 hasta 1990.

El objetivo del presente estudio es proporcionar información actualizada, concreta y de fácil consulta acerca del tema, tanto a clínicos como investigadores. Así mismo recalca la importancia económica del problema, el cual pasa desapercibido en muchos casos, pues no se reconocen los signos de la deficiencia o de la intoxicación.

Funciones del Cu.

El Cu forma parte de numerosos sistemas enzimáticos, compuestos de alta energía especiales en el funcionamiento biológico de los mamíferos, biosintetizados por acción catalítica de la citocromo oxidasa que es esencial para la producción de mielina, como oxidante catalítico en la formación enzimática del pigmento de la melanina o integrando el núcleo porfirínico de la hemoglobina y formando parte de la ceruloplasmina agente en el transporte del Cu. (13,18,26,28,76,77)

Es un elemento bivalente que puede interactuar con otros que contengan una configuración electrónica igual o similar, estas interacciones ocurren en el sitio de absorción, metabolismo o excreción. (18)

El Cu junto con el hierro y la vitamina B₁₂ es necesario para la formación de la hemoglobina. (16,47)

Participa en la absorción del hierro. (13,27)

Facilita la incorporación del hierro inorgánico al grupo tetrapirrólico de la hemoglobina. (13)

Es un componente esencial de los glóbulos rojos maduros y desempeña un papel importante en su maduración. (11,45) Es necesario un mínimo de Cu para que estos corpúsculos se formen y mantengan activos en la circulación. (47)

Tiene importantes funciones metabólicas en la hematopoyesis y osteogenesis (27,28), la degradación del hierro y su posterior utilización en la hematopoyesis (ceruloplasmina). (28)

Ejerce influencia sobre el metabolismo del hierro. éste se absorbe como Fe^{++} y se transporta como Fe^{3++} , esta conversión requiere de una enzima dependiente del Cu, la ferroxidasa 11. (46)

Es esencial para los sistemas de enzimas, participa en la síntesis de queratina para el pelo y la lana (13,16,27, 28,47), en la degradación de la tirosina (tyrosinasa). (28)

Es fundamental en la actividad osteoblástica, así como para la formación del colágeno y de la elastina, desarrollo y formación normal de los huesos. (16,28,46) En la unión ligada de la elastina y el tropocolágeno (lisil oxidasa); participa en el metabolismo neurotransmisor (dopamina hidroxilasa). (28)

Metabolismo del Cu.

La absorción digestiva del Cu es muy baja en los rumiantes, una gran parte se excreta por las heces y una mínima parte por vía urinaria, siendo la disponibilidad verdadera de la ingerida inferior al 10%. (50,77)

Jubb K.V.F. et. al. mencionan que sólo el 5%, aproximadamente, del Cu presente en la dieta llega a ser absorbido, esto está influenciado por la forma química del Cu y su tendencia a formar complejos insolubles en el intestino. (28)

El sistema microbial de los rumiantes es un factor importante en la determinación de disponibilidad del Cu, un ejemplo es la producción de sulfuro (S^2-) que ocasiona que el Cu se una a éste y forme el compuesto Cu_2S insoluble. (50)

Son muy variables los coeficientes de absorción, dadas las interrelaciones con otros iones, por lo que es difícil

la formulación de requerimientos nutritivos (18,50,77), ya que el aporte efectivo del Cu en la ración de un animal depende de la concentración relativa de los otros elementos interactuantes, tales como el Ca, Cd, Zn, Fe, Pb, Ag, Mo y S que disminuyen la absorción del Cu, así como el ácido ascórbico y el cadmio que bloquea la proteína necesaria para la absorción de éste. (18,50,54)

En el rumen el molibdeno y el sulfato inorgánico pueden formar tiomolibdato y reaccionar con el Cu formando complejos de tiomolibdato de Cu el cual no es absorbible e influye sobre la disponibilidad del Cu, condicionando el desarrollo de intoxicación o deficiencia. (18,50)

La disponibilidad del Cu en el lumen intestinal puede ser influenciada por la valencia del Cu en el rumen, en rumiantes el Cu debe estar presente predominantemente como Cu^+ la absorción del Cu monovalente es más difícil que el bivalente, una disminución en la capacidad de reducción del Cu en el rumen lleva a una alta concentración relativa de Cu^{2+} , en éste se produce un incremento en su disponibilidad y su acumulación en el hígado. (50)

El hígado es el órgano central donde se metaboliza el Cu. El cual es absorbido a partir del intestino, es transportado y retenido en el hígado, parte de éste es incorporado a la nueva síntesis de ceruloplasmina y será excretado al plasma, otra parte puede ser almacenada como metalotioneína en los lisosomas, y el restante se excreta en la bilis. (31,50)

Una vez que el Cu es absorbido y liberado del epitelio intestinal, es transportado al hígado, este transporte lo provee la albúmina, la cual tiene un sitio específico de unión para el Cu. (50)

El Cu absorbido es transportado en la sangre, ligado débilmente a la albúmina sérica, de donde es distribuido rápidamente a los tejidos. (28)

Existe evidencia de investigaciones in vitro, Weiner et. al. citado por Nederbragt, que indican que esto se lleva

acabo por medio de aminoácidos libres de los cuales la histidina, treonina y glutamina pueden ser los más importantes. (50)

En el hígado se lleva a cabo la síntesis de ceruloplasmina, ésta es una proteína que contiene de seis a ocho átomos de Cu por molécula, una vez que el Cu es unido a esta proteína, es excretado al plasma en donde constituye la mayor parte del Cu plasmático (90-95%), el restante 5 a 10% está unido a la albúmina o aminoácidos, después de algún tiempo la ceruloplasmina regresa al hígado donde es degradada en los lisosomas. (50)

Se cree que la ceruloplasmina tiene diferentes funciones como son; la donación de Cu para que se incorpore a las enzimas en órganos como el corazón, actividad en la enzima ferroxidasa al proporcionar radicales libres, en caso de deficiencia de Cu, disminuye la ceruloplasmina a concentraciones muy bajas, por lo que se pueden desarrollar cuadros anémicos debido a la pobre movilización del hierro almacenado. (49,50,76)

El Cu no removido del hígado por excreción biliar, es incorporado a la ceruloplasmina o permanece en el hígado, el Cu por ser tóxico no se almacena en forma libre sino que se almacena por medio de metalotioneina y lisosomas. (50)

La metalotioneina es una proteína que se ha encontrado en todas las clases de organismos, está presente en todos los órganos, un tercio de sus aminoácidos está formado por la cisteína, que es adecuada para la unión con metales y su contenido metálico puede ser hasta 10%, Brenner, Gawthorne et.al. citados por Nederbragh. (50)

El papel de la metalotioneina en el metabolismo del Cu, es que puede servir como una proteína detoxificante, cuando los animales se han expuesto a niveles altos de Cu ésta proteína puede unir al Cu libre en la célula para prevenir su efecto tóxico. (50,61)

La metalotioneina también funciona como una proteína que almacena el Cu. (50,61)

Este Cu puede ser un reservorio en animales neonatos, que puede ser utilizado cuando son adultos. (50)

La metalotioneina es degradada por los lisosomas, aunque no es fácil hidrolizarla, lo que indica la presencia de otros factores en su degradación. (50)

El Cu puede ser encontrado en la célula, el núcleo, mitocondrias y lisosomas. (50)

Los lisosomas almacenan Cu, estos organelos subcelulares están provistos de un gran número de enzimas para digerir el material endocitado. (50)

El Cu en el interior de los lisosomas se ha encontrado en forma polimerizada, así mismo la superóxido dismutasa (SOD), enzima que contiene Cu, sin ser almacenadora, ha sido detectada dentro de los lisosomas del hígado de rata, Geller et.al. citados por Nederbragh. (50) Por la dificultad del hígado de almacenar Cu, el almacenamiento de éste por lisosomas puede ocurrir en etapas tempranas, pero no se conoce hasta cuando está presente como metalotioneina-Cu (50), en adición pequeñas cantidades de metalotioneina-Cu están presentes en el citosol. (34,50,57,60,61)

La bilis es la principal ruta de excreción para el Cu. (23,42,46,50,60,61)

Una pequeña cantidad de Cu derivado de aminoácidos presentes en el plasma es excretado en la orina (50,77), sin embargo esto es de poca importancia, se asume que la excreción biliar tiene una función importante en la homeostasis del Cu. (50)

Se sabe poco sobre el proceso de excreción de Cu biliar éste aparece en la bilis después de una aplicación de Cu intravenoso, primero unido a proteínas de bajo y después de alto peso molecular, la unión a sales biliares también a sido demostrada. Aparentemente el Cu biliar no está disponible para reabsorción intestinal, la excreción biliar del Cu puede ser reducida por otros metales (Mn, Cd) los cuales pueden inducir a la síntesis de metalotioneina, agentes

hepatotóxicos y depleción de la glutatión hepática. Alexander et.al. citados por Nederbragt. (50)

Hay una teoría de que el Cu biliar está directamente derivado de los lisosomas, Sternlieb citado por Nederbragt. el Cu como otras substancias catabolisadas lisosomalmente son descargadas a la bilis por exocitosis. (50)

Localización del cobre en el organismo.

El cobre existe en todas las células del organismo y se encuentra sobre todo en el hígado, que actúa como el mayor reservorio de Cu del cuerpo. (28,47,50)

En la mayoría de las especies las concentraciones de Cu más elevadas se encuentran en el hígado, cerebro, riñones, corazón la parte pigmentada del ojo, el pelo y la lana. (11,17,28)

Las ovejas alimentadas con altos niveles de cobre presentan mayores concentraciones en la mucosa del intestino delgado y corteza renal. (60)

Según Maynard, L.A., et.al. aproximadamente la mitad de todo el Cu del cuerpo se ubica en las masas musculares también hay reservas considerables en la médula ósea, el hígado y en menor cantidad en páncreas, bazo, piel y huesos; siendo la tiroides, pituitaria, próstata y el timo los tejidos con menor concentración. (46)

El Cu se encuentra en el organismo bajo dos compuestos importantes: Oxigenotransportadores y catalizadores de las oxidaciones. (17)

El cobre sanguíneo existe como cobre protéico en un complejo de las células rojas, unido débilmente a la albúmina sérica y como parte de la ceruloplasmina, un compuesto de cobre-globulina. (28)

El Cu en la sangre se asocia en un 90% con la alfa2-globulina, la ceruloplasmina y el 10% que se encuentra en las células sanguíneas rojas está como eritrocupreina, reactivo directo que es la forma verdadera del transporte del Cu. (9,17,54)

El embarazo se asocia con un aumento de Cu plasmático en forma de ceruloplasmina, aparentemente en respuesta a los estrógenos sanguíneos elevados. (11)

Los neonatos tienen reservas elevadas de Cu, para respaldar sus necesidades de crecimiento durante el periodo de lactancia, ya que la leche contiene cantidades inapreciables de cobre. (46)

Las concentraciones de cobre hepáticas en corderos recién nacidos son más bajas que en corderos de 30 a 60 días y su distribución difiere significativamente de animales más viejos. (60)

Necesidades de cobre.

Los requerimientos de Cu varían con respecto a las necesidades fisiológicas de los animales, época del año y constitución genética del animal. (28)

El Cu disponible está influenciado por la relación planta-suelo y por el antagonismo de éste con otros elementos como el molibdeno, zinc y los sulfatos. (76,77)

Las necesidades de Cu de los animales experimentan influencias por interacciones entre este metal y otros componentes de la dieta, como puede ser el Mo, S, Cd, Zn y el Fe por lo que es necesario especificar las condiciones para el aporte de las necesidades ya que estos factores influyen sobre la absorción y utilización del cobre por el animal. (76,77)

Las ovejas adultas requieren un promedio de consumo de 5 partes por millón (ppm) en materia seca (MS) de Cu, según el NRS 1975. (27,49,58)

Los pastos que contienen más de 5 ppm de Cu son adecuados. (7,76,77)

Las necesidades de Cu reconocidas son de 4.88 mg diarios en ovejas de 40 - 50 kg de peso, según el estado fisiológico equivalentes a 5 - 7 mg por kg de MS (A.R.C. 1980) (77); y de 4.5 mg/kg de la ración según Cullison. (13)

Los niveles altos de Mo y sulfato pueden provocar que el requerimiento se eleve entre 2 y 6 veces lo normal. (13)

Cuando el Mo se mantiene por abajo de 1.5 ppm se considera adecuado 6 ppm de cobre. (49,76) Según Ullety (1977) citado por Rivero et.al. la relación Cu:Mo es de 10:1. (56)

Si los pastos contienen 2 ~ 5 ppm de Mo las necesidades mínimas de Cu de las ovejas son 10 ppm de MS. (76)

Cuando hay una contaminación con carbonato de calcio las necesidades mínimas de Cu de las ovejas son 10 ppm de MS. (76)

Fuentes de cobre.

El cobre se encuentra en la mayoría de los alimentos a niveles de 10 a 30 ppm en los suplementos protéicos, 4 a 10 ppm en los cereales, de 2 a 6 ppm en las gramíneas y algo más en las leguminosas. (17,77)

Debido a la alta distribución del Cu en los alimentos las dietas de los animales suelen contenerlo en cantidad suficiente. (47)

Por otro lado el contenido de minerales de los vegetales depende de diversos factores entre ellos se encuentra el suelo, que afecta el crecimiento y composición de estos y a su vez la cantidad y calidad de la planta afecta la producción y composición del animal, Lotero, C. J. (1966) citado por Cordoba. (12)

Otro factor son las propiedades químicas como es el pH del suelo, que determina la viabilidad del medio como sustrato para el crecimiento vegetal e influye sobre el comportamiento de las substancias en el suelo Concad, J.H. (1974), citado por Cordoba. Según Pettinger y col.(1980) citado por Wester, C.C. and Wilson, las zonas de pH más favorables para la asimilación del Cu es de 5 a 7 por lo que es mejor un medio ácido. (12)

El contenido de Cu en los cereales depende en cierto grado de la riqueza del suelo, especie y el secado. (47)

Los granos y sus derivados son ricos en cobre, pero la paja tiene poca cantidad, la materia seca del pasto suele contener de 4 a 8 ppm de Cu. (47)

En el caso de los forrajes se produce un cambio en la forma química del Cu que afecta su disponibilidad, de tal manera que el forraje verde tiene menos Cu disponible que el forraje seco. (54)

Historia.

La necesidad del cobre en la dieta se descubrió en 1924 cuando se realizaron experimentos en los cuales se determinó la importancia de este metal en la formación de la hemoglobina. (47)

En 1928 se demostró por primera vez que el Cu era indispensable desde el punto de vista dietético, Hart y col., 1928 demostraron que el cobre resulta esencial para el crecimiento y la formación de hemoglobina en las ratas, (11,46,76) este descubrimiento fue seguido poco después por la evidencia experimental de que el cobre es esencial para el crecimiento y la prevención de una amplia gama de alteraciones clínicas y patológicas en todos los animales domésticos. Posteriormente se descubrió que diversas enfermedades de origen nutritivo que aparecieron naturalmente en ovejas y ganado vacuno, estaban asociadas con una deficiencia de cobre en la dieta o que respondían a la terapia con cobre. (76)

La "enfermedad de la sal" del ganado vacuno en Florida descubierta por Neal y col., en 1931 y el "lecksucht" de ovejas y vacunos en los Países Bajos, descubierta por Sjollem en 1933 fueron los primeros problemas zonales que se relacionaron con la carencia de cobre. (46,76)

Posteriormente Bennetts y Chapman en 1937 descubrieron que una enfermedad atáxica de los corderos que aparecía en zonas del oeste de Australia era una manifestación de la deficiencia de Cu a que se habían visto sometidas las ovejas durante la gestación, además podía prevenirse totalmente administrándoles Cu suplementario. (46,76) Y se descubrieron en todo el mundo amplias zonas con deficiencias de Cu, que afectaban tanto a vegetales como a los animales. (76)

La interacción entre el Cu y el Mo se apreció por vez primera al descubrir Ferguson y Col., 1938 una enfermedad del ganado vacuno que cursa con diarrea, causada por la ingestión de cantidades excesivas de Mo con los forrajes de algunas zonas de Inglaterra y podía ser controlada mediante un tratamiento masivo con Cu. Dick y Bull en 1945, demostraron que la intoxicación crónica de ovejas y ganado vacuno en Australia oriental era consecuencia de un contenido anormalmente bajo de Mo en los pastos de las zonas afectadas y que podía ser controlada con Mo suplementario, entonces se demostró el efecto limitativo del Mo sobre la retención de Cu en el animal y en una serie de experimentos Dick en 1952 1953 y 1954 demostró que este efecto se ejerce solamente en presencia de cantidades apropiadas de sulfato inorgánico. (76)

Los descubrimientos indicativos de la existencia de una triple interacción entre Cu, Mo y sulfato supucieron un gran estímulo para posteriores estudios de las interacciones entre los minerales de la dieta en los animales domésticos. (76)

Esta revisión está sustentada en libros y artículos obtenidos en la Univesidad Nacional Autonoma de México (UNAM), acudiendo a sus bancos de información como el Index Veterinarius, el indice Agrícola de America latina y del Caribe, donde aparece lo publicado en revistas como la Veterinaria México y el banco de datos Bive (Banco de Información en Veterinaria), para consultar lo publicado en America Latina, también se recurrió a otras bibliotecas de otros centros de estudio y Universidades.

El presente trabajo se divide en dos partes; la primera que trata sobre la deficiencia de Cu y la segunda de la intoxicación por Cu, en ambas los articulos consultados serán traducidos al español, analizados, resumidos y clasificados en los siguientes incisos: Generalidades, Epizootiología, Etiología, Patogénia, Cuadro Clínico, Química clínica, Anatomía patológica, Diagnóstico, Tratamiento.

Prevención y control, Analisis de la información y
Literatura citada.

DEFICIENCIA DE COBRE

GENERALIDADES

Algunos autores presentan a la deficiencia de cobre como la causante de diversas enfermedades, y otros la consideran sinónimos de la misma.

Las enfermedades causadas por carencia primaria de Cu son:

- Ataxia enzoótica en Australia. (7,17,28,45,76)
- Lordosis. (49)
- Ataxia enzoótica de los recién nacidos en Australia Occidental. (76)
- Ataxia neonatal enzoótica. (76)
- Tamboleo. (76)
- Swayback o "desanimo" en Inglaterra y E.U.A. (17,27,28,41,47,48,70,76,87)
- Pataleta en América del Sur. (17,58)
- Encorvamiento del espinazo en corderos en G. Bretaña(7)
- Síndrome de parálisis del tren posterior, en México
- Lomo hundido. (11)
- Lynkruis en Africa del sur. (76)
- Rengera en Perú. (7,49)
- Salt sick (mal de sal). (16,17)
- Edema cerebral. (28)

Existen muchos estados patológicos en rumiantes en los cuales los signos clínicos dependen de la carencia de Cu en los tejidos y en los que la administración de este metal actúa como preventivo, pero en los que el ingreso del metal en la dieta es adecuado, ocasionando las enfermedades por carencia secundaria. (7)

Enfermedades ocasionadas por carencia secundaria de Cu:

Enfermedad	País	Especie afectada	Cu hepático (concent.)	Factor que condiciona
Encorvamiento del espinazo	Gran Bretaña E.U.A.	Ovinos	Baja	Desconocido
Renguera	Perú	Ovinos	Baja	Desconocido
Diarrea por exeso de Mo	Gran Bretaña	Ovinos y Bovinos	Desconocido	Molibdeno

Parcialmente modificado de Blood D.C. et.al. (7)

En el norte de Europa se presenta una enfermedad llamada Lincking diseases. (17)

Definición general:

La deficiencia de Cu es una enfermedad metabólica, caracterizada en los ovinos clínicamente por anemia, ataxia y paresis, y patológicamente por la oxidación de los tejidos y la interrupción del desarrollo neuronal y de mielinización en el S.N.C. causada por una deficiencia nutricional; provocando enfermedades neurológicas de particular importancia en corderos. (7,11,16,17,27,28,47,49,76,77)

Según Jubb K.V.F. et. al. también se puede definir como: enfermedades neurológicas resultantes de la deficiencia de Cu. es de particular importancia en corderos. (28)

Definiciones de ataxia enzootica:

Es un trastorno nervioso en corderos, caracterizado por incoordinación de movimientos y elevada mortalidad. (76)
Es una enfermedad neurológica de las ovejas, asociada con la deficiencia de Cu de la madre y la cría. (49)

Enfermedad metabólica de corderos de hasta 3 meses de edad, caracterizada clínicamente por la incoordinación progresiva de los miembros posteriores y patológicamente por interrupción de neuronas y desarrollo de la mielina en el sistema nervioso central, es causada por deficiencia nutricional durante la segunda parte de la preñez. (27)

Clasificación:

La carencia de Cu puede ser primaria o absoluta, cuando el ingreso dietético es inadecuado, o bien secundaria, condicionada o relativa cuando su ingreso es suficiente pero se tiene dificultad en su absorción o utilización, por parte del animal, lo cual puede ser ocasionado por factores dietéticos. (7,27,49,58,76,77)

Pueden presentarse deficiencias primarias de Cu en terrenos pobres en este elemento o condicionadas por desbalance con otros minerales, entre ellos el molibdeno y el azufre. (58)

Todas las enfermedades producidas por una carencia primaria pueden también ser ocasionadas por una carencia condicionada. (7,47,77)

Bingley y Anderson (1972), citados por Blood D.C. y col., mencionan a la hipocuprosis subclínica, en la que no hay signos clínicos y ocurre una respuesta en la productividad después de la complementación con Cu.(7)

E P I Z O O T I O L O G I A

Distribución geográfica:Distribución geográfica en el mundo.

La cantidad de Cu en la dieta puede ser inadecuada cuando el forraje crece en suelos deficientes o en aquellos en que el Cu no es aprovechable. (7,12)

Las áreas deficientes en Cu están dispersas en todo el mundo. (17)

En general hay dos tipos de terrenos en los que se producen plantas carentes de Cu: las tierras arenosas, pobres en materia orgánica erosionadas, como son las llanuras costeras de Australia y Florida. (7,17,76) Y los sedimentos marinos y fluviales que carecen de Cu y otros oligoelementos como el Cobalto. (7,76) La enfermedad costera de las ovejas del sur de Australia es un ejemplo de esta deficiencia doble. (76)

El otro grupo de terrenos son los integrados por turbas o estiércol que fueron fondo de marisma o pantanos, estos carecen con frecuencia de Cu y son los más asociados con carencia en E.U.A., Nva. Zelanda y Europa, ocasionando la deficiencia simple originada. (7,49,76)

La ataxia enzoótica se presenta en Australia, Nva. Zelanda, Perú, Islandia, Inglaterra, Escocia, Suiza, Países Bajos, Alemania, Grecia, Sur Africa, la enfermedad es rara en E.U.A. y se presenta en California, Colorado, Nebraska y posiblemente estados del oeste. (7,27,76) También se presenta en Florida y sectores de la zona sureste. (13,46)

Las carencias relativas son las más comunes, el metal que contienen estos terrenos no es utilizable y las plantas que crecen en estos suelos no tienen cantidades adecuadas del elemento, no se conoce la causa de la imposibilidad de utilizar el cobre, pero se cree dependa de la formación de complejos orgánicos de cobre insolubles. (7,76)

Existen regiones afectadas donde las deficiencias de cobre que se presentan en los animales están condicionadas

por factores dietéticos que interfieren en la absorción y utilización del cobre por el animal, la influencia de estos factores tienen consecuencias directas en la incidencia y gravedad de la deficiencia, ejemplos de estos factores son la presencia de: molibdeno, azufre, zinc, hierro, plomo y el carbonato de calcio. (4,7,16,17,27,58,76,77)

En Argentina en la provincia de Chaco se presentaron casos por los altos niveles de Mo, Fe y S en los pastos y baja concentración de Cu en estos. (4)

Otro ejemplo se presenta en el sur de Australia donde una contaminación de los pastos con carbonato de calcio afecta adversamente en la absorción del cobre. En Inglaterra la contaminación con plomo de los pastos actúa de manera similar. En Nueva Zelanda existen zonas como son los suelos de turba y turba ácida en Europa en los que el forraje contiene suficiente molibdeno para limitar la utilización del Cu aún cuando el contenido de éste en los pastos es adecuado según los estándares de otras partes. (76)

El siguiente cuadro incluye las concentraciones de cobre en el suelo y plantas de diferentes tipos de terrenos con carencias primarias y secundarias de Cu, extraído del libro de Blood, D.C. et. al. (7)

Concentración de Cu en el suelo y plantas en carencias primaria y secundaria de este metal:

Condición	Area	Tipo de terreno	Cu en el terreno	Ppm de Cu en planta
Normal	-----	----	18 - 22	11
Carencia primaria	Australia occid.	varios	1 - 2	3 - 5
	Nueva Zelanda	arena	0.1-1.6	3
	Nueva Zelanda	turba	---	3
	Holanda	arena	---	13
Carencia secundaria	Nueva Zelanda	turba	5	7
	Gran Bretaña	turba	---	7 - 20
	Gran Bretaña	piedra caliza	---	12- 27
	Gran Bretaña	arcilla	----	11
	Holanda	arena	---	75
	Canada	turba calcinada	20-60	10- 25

Blodd, D.C. et. al. 1985

Distribución geográfica en México.

En México se describen zonas características que son: El Valle de México, concretamente el ex-lago de Texcoco, Párres en el D. F. y el Estado de México. (17.18.77)

Rivero (1985) realizó un estudio del contenido de minerales esenciales en el suero de ovinos de la región de Párres, D. F. donde el promedio de Cu detectado en suero fue de 0.145 mg/dl. (55)

En el estudio presentado por Rivero et.al. 1980. realizado en la misma zona, en suelos silvestres de pastizales nativos, en el suelo se encontró un promedio de 1.09 mg/kg de Cu, en los vegetales 14.1 mg/kg de Cu y 54.7 mg/kg de Mo, lo que ocasiona un desbalance en la relación Cu:Mo de 10:1, aunque los valores séricos de los ovinos en este estudio (0.143 mg/dl) no revelaran una deficiencia de Cu, esta se considera probable. (56)

Especies afectadas:

La susceptibilidad relativa de los diversos procesos dependientes del cobre varía en las distintas especies animales. (76)

Las enfermedades causadas por la deficiencia primaria de cobre en rumiantes són: La ataxia enzoótica de los ovinos (en Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos), el encorvamiento del espinazo encorderos (en Gran Bretaña), la pica de los bovinos (Holanda), el mal caduco de los Bovinos (Australia), en porcinos la carencia de Cu puede producir anemia en las crías. (7)

En cerdos y gallinas se han observado lesiones cardiovasculares de los principales vasos sanguíneos. que son características de la deficiencia de Cu en estas especies. así como también cambios óseos que se presentan en perros, corderos, terneros y potros. (7,50,76)

La deficiencia de Cu da como resultado un descenso del crecimiento y del apetito que se aprecia en todas las especies, al igual que la anemia, que es común cuando la deficiencia es intensa o prolongada. (76)

La ataxia de los recién nacidos no ha sido señalada nunca en corderos y cabritos con deficiencia de cobre, aunque se produce con facilidad en hijos de ovejas y cabras que padecen deficiencia de Cu. (76)

Existen muchos estados patológicos en rumiantes en los cuales los signos clínicos dependen de la deficiencia de Cu y en los que la administración de este actúa como preventivo y curativo pero en los que el ingreso del metal en la dieta es adecuado. (7)

A continuación se presentan ejemplos de estas enfermedades:

Enfermedad	País	Especie afectada	Cu hepático (concent.)	Factor que condiciona
Encorvamiento del espinazo	Gran Bretaña E.U.A.	Ovinos	Baja	Desconocido
Renguera	Perú	Ovinos	Baja	Desconocido
Diarrea por exeso de Mo	Gran Bretaña	Ovinos y Bovinos	Desconocido	Molibdeno
Enfermedad diarreica	Holanda	Bovinos	Desconocido	Desconocido
Enfermedad de las turbas	N Zelanda	Bovinos	Baja	Molibdeno
Diarrea de las turbas	Canada y G.Bretaña	Bovinos	Desconocida	Desconocida
Enfermedad salina	E.U.A.	Bovinos	Desconocida	Desconocida
Consumción	Escocia	Beceros	Baja	Desconocida

Parcialmente modificado de Blood, D.C. et.al. (7)

Epoca del año.

La carencia de cobre se observa con más frecuencia en primavera y en verano, coincidiendo con la época en que el contenido de Cu de los pastos es más bajo. (7,75)

En la ataxia enzoótica debido a la estacionalidad de los empadres, la mayoría de los casos se desarrolla durante la primavera y el inicio del verano. (8,27)

En algunos casos de carencia secundaria la frecuencia puede ser más alta en otras épocas, lo que depende de la concentración del factor condicionante en el forraje, como es el contenido de Mo que es a veces más elevado en otoño,

cuando las lluvias estimulan el crecimiento activo de las leguminosas. (7)

Existen pruebas de que la utilización fisiológica del Cu es superior en el forraje maduro que en el verde y fresco según Hartmans y Bosman (1970), citados por Underwood. (76)

Transmisión:

La ataxia enzoótica es una enfermedad de los corderos lactantes cuyas madres reciben aportes dietéticos insuficientes ya que nunca ha sido señalado en corderos con deficiencia de cobre. (76)

Es causada por deficiencia nutricional durante la segunda parte de la preñez. (27,76)

Incidencia:

La ataxia enzoótica usualmente se desarrolla en líneas familiares que de manera sucesiva, han disminuido sus niveles de cobre almacenado, en consecuencia ocurre en corderos nacidos de segundo parto y preñez tardía de hembras cuya línea familiar ha residido de modo continuo en zonas con bajos niveles de Cu. (27)

La ataxia enzoótica afecta solamente a corderos no destetados. (7)

En brotes graves se inicia la enfermedad al nacimiento pero en la mayor parte de los casos ocurre en animales de menos de 4 meses de edad. (7,27)

En los corderos se presentan dos tipos de ataxia; la forma común que afecta a los corderos al nacer y la forma diferida cuyos síntomas clínicos no aparecen hasta varias semanas después del nacimiento. (76)

Las lesiones son irreversibles y pueden iniciarse tan precocemente como 6 semanas antes del nacimiento y continuar hasta el parto. (76)

En el encorvamiento del espinazo, los corderos son afectados al nacimiento o en las primeras semanas de vida. pueden nacer muertos o tan débiles que no pueden levantarse ni mamar. (7)

Swayback afecta a corderos y se puede presentar en cualquiera de las siguientes formas: en la primera los síntomas son aparentes al nacimiento y en la otra los signos se manifiestan hasta las 6-8 semanas de edad. (41,87)

La despigmentación de la lana afecta al ganado adulto y de capa oscura. (77)

Las alteraciones óseas consistentes en una reducción o interrupción de la actividad osteoblástica, afecta a corderos jóvenes nacidos de ovejas con deficiencia de cobre. (76)

Segun Suttle y col., citados por Underwood, el osteoblasto es sensible a la deficiencia de cobre en el cordero fetal y recién nacido. (76)

La anemia en corderos es de tipo hipocrómica microcítica y en ovejas es hipocrómica macrocítica. (76)

Razas afectadas.

Se puede presentar en todas las razas y cualquier sexo de los ovinos, (27) sin embargo existen diferencias entre estas en cuanto a la susceptibilidad a la carencia de cobre: los ovinos de raza merino tienen requerimientos más elevados del metal. (7)

En caso de swayback, la causa no siempre es una deficiencia simple de Cu, estudios recientes han demostrado que la concentración de Cu en sangre, cerebro e hígado de las ovejas está influenciada por factores genéticos y esta enfermedad puede estar ligada al genotipo. (47)

La deficiencia de Cu puede predisponer pérdidas significativas a las ovejas, pero bajo condiciones de atención a la heredabilidad, puede reducirse considerablemente el nivel de riesgo. El nivel de Cu sanguíneo se puede seleccionar por medio de cruzas para obtener líneas altas (H) y bajas (L) en los niveles plasmáticos de Cu. (70,83,85,86,87)

Las cruzas que se llevaron a cabo fueron Scottish Blackface (B) x Welsh Mountain (W), la manada se seleccionó para línea baja (L) y línea alta (H) de concentración de Cu en plasma por tres generaciones, obteniendo como resultado en L susceptibilidad a swaybak, infecciones, anemia y retardo en

el crecimiento, y respondieron mucho mejor a la suplementación con Cu. (70,85,86,87)

La selección genética para altas y bajas concentraciones de Cu en el plasma de corderos en poblaciones de animales híbridos, produce líneas con diferentes concentraciones de Cu en el plasma y en el hígado. (83,85)

Estas diferencias reflejan probablemente la variación en la absorción del Cu. (85,86)

Las crías de ovejas Welsh tienen mayor concentración de Cu que las Blackface en hígado, y existe además un mejor aprovechamiento del Cu del alimento por parte de estas razas. (83,84)

Los resultados del trabajo realizado por Woolliams et. al. proporcionan una definitiva evidencia de que la disminución a la resistencia de infección es una consecuencia clínica por una deficiencia de Cu en el ovino, responsable del control por tratamiento de Cu y selección genética. (85,86)

Los cambios en la lana es una manifestación clínica más palpable en ovinos de raza merino ya que normalmente es muy rizada. (76)

En Inglaterra los cambios en la lana fueron observados en ovejas cara negra, en trabajos realizados por la Hill Farm Research Organization, Whiatelaw et. al. (1979), citados por Marai. (41)

Las anomalías observadas en los vellones de los merinos de Australia no se han observado en ovinos de raza Romney Mach en zonas deficientes en Cu en Nueva Zelanda. (7)

Existe dificultad para identificar anomalías en fibras de lana que ya son normalmente rectas y aceradas. (7)

Morbilidad:

La ataxia enzoótica ataca hasta el 90% de los corderos de un rebaño en zonas intensamente afectadas. (7,27)

En Argentina en la región del Chaco, se llegó a 40% de morbilidad. (4)

Mortalidad:

La ataxia Enzoótica tiene una alta mortalidad entre los animales afectados. (7,27,76)

En el caso de la ataxia enzoótica neonatal la mortalidad es del 100%. (8)

Curso clinico:

El curso clinico varia de pocos días a varias semanas. (27,28)

E T I O L O G I A

Deficiencia de cobre metabolizable. (27,76)

La carencia de cobre es ocasionada cuando el ingreso dietético de éste es insuficiente, provocando una deficiencia primaria o también cuando su utilización por el organismo es inadecuada debido a sustancias interferentes en la dieta, produciéndose una deficiencia secundaria. (9,49, 50,76)

El significado biológico del Cu es aún científicamente desconocido, por lo que hay dudas entre los niveles ensayados de Cu en el alimento, los tejidos y la enfermedad por deficiencia. (28)

-La cantidad de Cu en la dieta puede ser inadecuada cuando el forraje crece sobre suelos deficientes o en aquellos en que el Cu no es aprovechable; (7,76)

En términos generales los pastos que contengan menos de 3 ppm de Cu en materia seca (MS) durante la estación de crecimiento producirán signos carenciales a los rumiantes que los ingieran. (7,47,77)

Valores de 3-5 ppm deben considerarse peligrosos y los superiores a 5 ppm son adecuados. (7,17,47,49,77)

Algunos autores consideran seguro hasta 6 ppm (76,77), otros de 4-6 ppm MS y con seguridad hasta 8 ppm MS. (17)

-La ataxia enzoótica es un ejemplo de la deficiencia de cobre, está ocasionada por una deficiencia de Cu metabolizable en las madres gestantes. (17,27,47,48,76,77) principalmente durante la segunda parte de la preñez. (27,48)

Bennetts y Chapman (1937). Citados por Underwood, descubrieron que la ataxia de los corderos aparecida en regiones de Australia Occidental era consecuencia de niveles subnormales de Cu en la sangre y tejidos de las ovejas durante la gestación. (76)

Las ovejas cuya dotación de Cu es normal tardan algún tiempo en perder sus reservas hepáticas del metal después de

cambiarlas a pastos carenciales y no producen corderos afectados durante los primeros 6 meses. (7,77)

La aparición de la enfermedad en animales lactantes y su rareza después del destete señala la importancia de los depósitos fetales de Cu y la insuficiencia de la leche materna como fuente de este metal. (7,46)

El consumo de antagonistas del cobre como el molibdeno sulfato, cadmio, etc. en la dieta puede producir la enfermedad. (4,7,27,68,77)

La ataxia de los recién nacidos se ha producido experimentalmente en los corderos tanto alimentando a las ovejas estabuladas con una dieta semipurificada deficiente en Cu y normal en otros aspectos, según Lewis y col. (1967), citados por Underwood, así como manteniendo a las ovejas con un bajo contenido de Cu mediante consumos elevados de Mo y S. (76)

-La mayoría de las deficiencias de cobre que se presentan naturalmente en los animales están condicionadas por la presencia de factores dietéticos que interfieren sobre la absorción o utilización del Cu por el animal, que pueden ejercer una influencia limitada o más intensa. (46,68,76,77)

Los factores condicionantes de esta deficiencia son conocidos solamente en algunos casos y es más frecuente el exceso dietético de molibdeno, se consideran también el azufre, zinc, hierro, plomo, carbonato de calcio y el cobalto. (4,7,17,27,46,58,68,76,77)

El ingreso elevado de Mo puede inducir a una carencia de Cu aún cuando el contenido de este metal en el pasto sea alto, así como la administración de más Cu puede superar el efecto del Mo. (7,27,58,68,76,77)

Los niveles altos de molibdeno y/o sulfato pueden provocar que el requerimiento de Cu se eleve 2 ó 3 veces. (4, 13)

Se creó que el contenido en la dieta de Mo debe pasar de una décima del contenido de Cu, es decir si se eleva el contenido de Mo a 2 ppm, se requieren 20 ppm de Cu para

evitar su deficiencia, estas relaciones son variables según la dieta total. (17)

La relación Cu:Mo en general es de 2:1. (17,49,76)

Cuando los pastos contienen 2-5 ppm de Mo, las necesidades mínimas de Cu son de 10 ppm aproximadamente de la sustancia seca. (76)

Los pastos que contienen menos de 3 ppm de MS de Mo se consideran inocuos, de 3-10 ppm si el ingreso es bajo aparecen signos clínicos, más de 10 ppm son peligrosos a menos que se suplemente la dieta con Cu. (7)

La aplicación excesiva de Mo a los pastos para incrementar la fijación bacteriana de nitrógeno entraña un mayor riesgo y puede producir efectos similares de gran duración. (7)

-El sulfato inorgánico dietético, en combinación con el molibdeno ejerce un efecto inhibitor sobre la captación de Cu por parte de los rumiantes. (7,68,76,77)

Un ejemplo es el citado por Blood, D.C., et. al. en el que un aumento de la concentración de sulfato de una dieta de ovino de 0.1 a 0.4 por 100 puede potenciar un contenido de Mo muy bajo de 2.0 ppm para reducir el ingreso de Cu por debajo de niveles normales. (7)

Flores, M.J.A. menciona lo contrario en lo que se refiere al sulfato inorgánico: "Experimentos recientes indican que ciertas dietas con forrajes altos en sulfatos inorgánicos (alfalfa por ejemplo) hacen menos tóxica la presencia de Mo." (17)

-La contaminación de los pastos con carbonato de calcio afecta adversamente en la absorción del Cu y las necesidades de este aumentan hasta en 10 ppm. (7,76)

-La contaminación con plomo actúa de manera similar al calcio exacerbando los síntomas de deficiencia de cobre. (76)

-Niveles altos de hierro perjudican el aprovechamiento del cobre por parte del animal, duplicando los requerimientos de Cu en la dieta. (4,68)

-También existe una interacción entre el cobre y el selenio, ya que se ha observado que hay animales que no responden a tratamientos de deficiencia de cobre a menos que se les apliquen ambos elementos. (7)

En pasturas mejoradas se ha encontrado deficiencia de Cu y Se en corderos, la cual ha sido suficientemente severa para retardar el crecimiento. (70)

-En el caso de swayback o "desanimo" la causa no siempre es una deficiencia simple de Cu, ya que se presenta en animales que comen pastos con un contenido normal e incluso alto de Cu (7-15 ppm), aunque se desconoce cual es la causa de la enfermedad, estudios recientes han demostrado que la concentración de Cu en la sangre, cerebro e hígado de las ovejas está influenciada por factores genéticos y el desánimo puede estar ligado al genotipo. (47)

Wiener, G. citado por Blood, D.C., menciona que la predisposición al encorvamiento del espinazo es hereditaria. (7)

-Otro factor que disminuye la absorción del Cu es la contaminación con nemátodos gastrointestinales, los cuales predisponen a una disminución del Cu circulante, debido a que este se absorbe en el intestino delgado, según Davies, citado por Hucker y Yong, por lo tanto esta deficiencia de Cu disminuye también la productividad del animal. (25)

P A T O G E N I A

Al ser insuficiente el cobre de que dispone el animal para todos los múltiples procesos metabólicos en que interviene este elemento, como resultado de una ingestión inadecuada con la dieta y agotamiento de las reservas, algunos procesos fracasan o desciende su actuación en la competencia que se entabla por recibir una parte de un suministro escaso. (76)

La deficiencia de cobre inicia en el suelo, se extiende al forraje de las plantas y continúa dentro de los animales que la consumen, además existe la deficiencia ocasionada cuando se consumen antagonistas del Cu (Mo, sulfatos, Cd, etc.) que están a veces en altos niveles de manera natural en el suelo y se asocia a las plantas que causan la excreción y finalmente el agotamiento del Cu almacenado. (27)

El Cu desempeña un papel importante en la oxidación tisular y actuando como suplemento de los sistemas oxidasacitocromo ó formando parte de los mismos. Se há explicado la patogenia de casi todas las lesiones por carencia de Cu en función de transtornos de la oxidación tisular. (7,27,28,50,77)

La citocromo oxidasa es una enzima cobre dependiente, la deficiencia de ésta es aparentemente una limitante para la síntesis del grupo prostético de la enzima. (28)

Constituyen ejemplo de este papel en etapas tempranas de la carencia de Cu los cambios que se observan en la lana de los ovinos. (7,76)

La acromatruquia suele ser el síntoma clínico más precoz de la deficiencia de Cu, la falta de pigmentación en la lana de las ovejas hegras especialmente al rededor de los ojos, puede presentarse con niveles de Cu en la dieta ingerida que son suficientes para evitar la aparición de otros síntomas clínicos. (7,11,58,76)

El proceso de pigmentación en la oveja es tan sensible a cambios en la ingestión de Cu que pueden presentarse al-

ternativamente bandas de fibras de lana despigmentadas y pigmentadas, según se retira o añade Cu en la dieta. (28,76)

Cuando se agotan las reservas de cobre del animal, desciende su concentración en sangre, va desapareciendo el rizado característico de la lana hasta ser las fibras casi rectas y con aspecto de pelos, describiéndose como fibrosa y acerada, disminuye la resistencia a la tracción de dichas lanas y son anormales sus propiedades de elasticidad. (7,11, 16,48,49,58,76,77)

Las propiedades físicas de la lana, incluyendo el rizado se deben a que el cobre forma parte de una enzima responsable de la formación de puentes disulfuro entre dos moléculas adyacentes de cisteína, que permiten los enlaces o ligamentos transversales de la queratina y el alineamiento u orientación de las fibrillas de cadena larga en la fibra. (20,47,76)

El cobre cataliza la oxidación de los grupos tiol a disulfuro y también influye sobre el apetito del animal, ambos efectos explican su influencia sobre la producción de la lana. (27)

La rectitud y aspecto correoso de los filamentos de la lana se debe a queratinización inadecuada consecutiva probablemente a oxidación imperfecta de los grupos sulfidrilo libres. La administración de Cu a estos ovinos permite la oxidación de estos grupos con normalización en pocas horas. (7)

En etapas tardías la perturbación de las oxidaciones tisulares dificulta el metabolismo intermedio y produce pérdida del estado general o defectos en el crecimiento. (7)

La influencia de la carencia de cobre en la producción de diarrea es probablemente del mismo orden funcional, aunque se ha registrado atrofia de las vellosidades en casos intensos producidos experimentalmente. (7)

La anemia es común en la deficiencia de Cu en todas las especies cuando es intensa o prolongada, en tales circunstancias el contenido de Cu en la sangre de los mamíferos

desciende desde un valor normal de 0.8-1.2 microgramos/ml hasta solamente 0.1-0.2 microgramos/ml, lo que impide el mantenimiento de una hematopoyesis normal. (11,76)

El cobre es necesario para volver a cargar el sistema enzimático de ferroxidasa y su deficiencia bloquea la utilización de hierro (49,50,76), resultando en una anemia que es de tipo hipocrómico macrocítica en ovejas. (49,76)

La anemia es hipocrómica microcítica en corderos. (76)

La conocida importancia del cobre en la formación de hemoglobina explica la anemia de estos animales. (7,16,47,49 58,76).

El cobre es un componente esencial de los glóbulos rojos adultos y debe ser precisa una cierta cantidad mínima de este para producir y mantener la integridad de estas células en la circulación. (47,76)

El cobre no parece intervenir en la biosíntesis de la porción hemo aunque resulta esencial para la absorción de hierro en la mucosa intestinal, para la movilización de este desde los tejidos y su utilización en la síntesis de hemoglobina. (16,58,76) Estas funciones son realizadas por la ceruloplasmina, la metaloenzima que contiene cobre y a su vez es ferroxidasa del plasma. La ceruloplasmina es precisa para la formación de transferina Fe (III), que es el vehículo para el transporte del cobre, el hierro de este compuesto es aportado directamente al reticulocito de la médula ósea, la influencia crítica del Cu a través de la ceruloplasmina, en la movilización de hierro para la síntesis de hemoglobina fue demostrada por Evans y Abraham (1973) y los mecanismos que intervienen fueron aclarados por Frieden (1971). (76)

Se observan grandes depósitos de hemosiderina en los tejidos de animales con carencia de cobre, es probable que este metal sea necesario para la nueva utilización del hierro liberado a partir de la desintegración normal de la hemoglobina. (7)

En las anemias por deficiencia de cobre habrá hemosiderina medular adecuada o abundante pero poco hierro sérico. (49)

No hay pruebas de hemólisis excesiva en animales con carencia de cobre, es frecuente la anemia en carencias primarias y muy leve en las secundarias a menos que haya una carencia marginal de este. (7)

La anemia hemolítica no se ha asociado con la deficiencia de Cu por si misma, pero los corpúsculos de Heinz y la hemólisis se han reportado en infantes recién nacidos con pobre actividad de la cupro-enzima superóxido dismutasa (SOD), que protege a los eritrocitos del daño oxidativo causado por la acumulación de superóxido. (70)

La SOD disminuye su actividad hasta en un 50% en dietas bajas en Cu. (52)

La deficiencia de Cu permite la degradación de la hemoglobina o sus productos por superoxidación. Esto se debe al acelerado retiro de los eritrocitos de la circulación y se relaciona con el incremento de acumulación de hierro en el hígado y no reflejan simplemente una insuficiencia en el metabolismo del hierro. (68,70,85)

La osteoporosis que ocurre en algunos casos de carencia de cobre es causada por disminución de la actividad osteoblástica. (7)

El ganado lanar que consume pastos deficientes en Cu, presenta una reducida incidencia de fracturas óseas espontáneas, Suttle y col. en 1972 señalaron alteraciones óseas consistentes en una reducción o interrupción de la actividad osteoblástica en corderos jóvenes nacidos de ovejas con deficiencia de Cu, estos investigadores llegaron a la conclusión de que el osteoblasto es sensible a la deficiencia de Cu en el cordero fetal y recién nacido. (46,76)

La lesión bioquímica primaria en los huesos consiste probablemente en una reducción en la actividad de la enzima amino-oxidasa o lisil oxidasa, que contiene cobre, esto tiende a disminuir la estabilidad y resistencia del colágeno

oseo por la alteración en los enlaces transversos de sus cadenas de polipéptidos disminuyendo el entrecruzamiento de las fibras. (46,76)

En las ovejas la deficiencia de Cu afecta principalmente a los corderos durante el desarrollo fetal provocando la ataxia enzootica o swayback. (17,27,47,48,76,77)

La desmielinización de ciertos tractos en el SNC fetal y neonatal causa falla de coordinación que da lugar a inmovilización, ceguera y muerte. (76)

En corderos con insipiente ataxia enzootica, la patogenia inicia con deficiencia de cobre seguida por depresión de la actividad de la citocromo oxidasa y falta progresiva en la síntesis de mielina. (11,27,50)

Según Smith y col.(1976), citados por McPhee y Cawley, la mielina es depositada activamente del día 100 al 120 de la preñez y el Cu es esencial durante esta fase de rápido crecimiento fetal. (48)

De modo adicional las neuronas del tejido cerebral y médula espinal degeneran y al final se necrosan. En casos congénitos la materia blanca del cerebro sufre gelatinización progresiva, licuefacción y cavidades, en formas más tardías las alteraciones se limitan a las neuronas en el cerebro, médula espinal y tracto motor de la espina dorsal. (27)

Algunos cambios pueden ser detenidos pero no reversibles al adicionar Cu a los corderos afectados en los estadios iniciales del desarrollo de la enfermedad. (7,76)

Los corderos sobrevivientes con lesiones en cerebro y espina sufren paraplejía y ataxia permanente. (10)

Muertes al nacimiento resultan de falla respiratoria, y las muertes en estadios tardíos por enfermedades concurrentes. (27)

No se conoce el mecanismo por el cual la carencia de Cu detiene la formación de mielina causando desmielinización en corderos, aunque es probable que haya una relación específica entre el cobre y la conservación de las vainas de mielina

la desmielinización defectuosa puede ser tan temprana como el punto medio de la vida del feto. (7,17)

La ataxia de los recién nacidos se consideró originalmente como una encefalopatía desmielinizante, aunque actualmente se acepta que es el resultado de una aplasia de la mielina más que de una degeneración de la misma, asociada con degeneración de las neuronas motoras del encéfalo y médula espinal. (76)

Aparentemente la degeneración de la mielina, como se estableció por técnicas convencionales histológicas, puede ser iniciada en las últimas etapas fetales mientras que los cambios cromatológicos de las neuronas no son significativos hasta dos semanas ó más después de nacidos. La ataxia puede presentarse antes de que los cambios morfológicos en las neuronas sean evidentes, es probable que los eventos primarios puedan ser neuroaxonales, pero no se reflejan en los cambios morfológicos y la desmielinización y degeneración neuronal sean cambios secundarios. (28)

Las lesiones pueden iniciarse tan precozmente como seis semanas antes del nacimiento y continuar hasta el parto. (76)

Se acepta que la deficiencia de Cu y la citocromo-oxidasas para la cual es cofactor, tiene su efecto a través de la reducción y deficiencia de la quinesis de las enzimas respiratorias propiciando la producción inadecuada de fosfolípidos y otros lípidos de la mielina. (28)

La menor actividad del citocromo en el encéfalo de ratas deficientes en Cu altera la síntesis de fosfolípidos, como la mielina está formada principalmente por fosfolípidos, esto podría conducir a una aplasia de la mielina. (7.76)

Existe la degradación progresiva de mielina presente en los últimos periodos fetales, indicando que mientras hay hipomielogénesis la mielina formada en algunas partes del cerebro y médula pueden ser inestables y propensas a la degeneración, esto sugiere un rol particular del Cu y su inte-

racción con componentes estructurales de la membrana de la mielina. (28)

La observación de la desintegración de la mielina en la médula espinal comienza en los estados fetales en áreas geográficas en donde la enfermedad congénita no ocurre, el hecho de que ésta es limitada en su distribución geográfica sugiere la presencia de otros factores aparte de la deficiencia de Cu involucrados. (28)

El agotamiento de la actividad de la citocromo-oxidasa en las mitocondrias de la corteza cerebral de los corderos atáxicos es insuficiente para conducir a limitaciones respiratorias de la magnitud precisa para provocar degeneración de la mielina, además la alteración de la biosíntesis de las catecolaminas, dopamina y norepinefrina, en la que intervienen también enzimas dependientes del Cu, pueden ser en consecuencia responsables de la alteración locomotora de la ataxia, la actividad reducida de la amino-oxidasa podría interferir sobre la mielinización al reducir el aporte de oxígeno a las células nerviosas porque la deficiencia de esta enzima tiende a engrosar la pared vascular. (76)

La anoxia es causa de desmielinización y la anoxia anémica es frecuente en ovejas que padecen carencias graves, y las ovejas anémicas paren corderos con ataxia en gran proporción. No es raro por otra parte comprobar que ovejas cuyos corderos padecen la forma subaguda de la enfermedad, no tienen anemia. Las ovejas con deficiencia grave tienen corderos que están afectados al nacer. Los corderos de madres menos afectadas tienen mielinización normal al nacer y desarrollan desmielinización en la vida postnatal. (7)

La carencia secundaria o condicionada de cobre se produce cuando el consumo dietético de éste es apropiado pero la absorción y utilización son inadecuadas debido a la presencia de sustancias interferentes en la dieta. (7,27,49, 68,76,77)

Un ejemplo es el molibdeno y el sulfato que solos o en combinación pueden afectar el metabolismo del Cu. (7,25,27, 44,50,68,69,76,77,88)

Esto puede ocurrir al interferir en la movilización del Cu hepático y reducir sus depósitos e inhibir el consumo de éste por los tejidos, esto posiblemente al disminuir el transporte de almacenadores de Cu y ceruloplasmina. (7,77)

Suttle en 1974 demostró que tanto el azufre orgánico (en forma de metionina) como el azufre inorgánico (en forma de sulfato) puede influir directamente en la absorción del Cu. (7,42,44,50,68,69)

Aumentando el azufre que contiene la dieta de 0.1 a 0.3-0.4% disminuye la absorción de Cu, por aumentar la formación de CuS insoluble en el rumen, y aún más en el tracto gastrointestinal posterior al rumen. (76)

Se cree que el intestino es el primer sitio donde tiene lugar la triple interacción que regula los depósitos de Cu. (76)

Todavía no se conocen en su totalidad los mecanismos de interacción entre el azufre y el molibdeno para reducir la retención de Cu en el animal, parece ser que la atención puesta inicialmente en el azufre inorgánico de la dieta era errónea y que es el azufre total el factor que actúa más probablemente en el nexo Cu/Mo/S, esto lo demostró Suttle (1973) en una experiencia con ovejas afectadas por hipocupremia en las que se producía una interacción igualmente intensa entre molibdeno y azufre orgánico (metionina) y entre molibdeno y azufre inorgánico (sulfato sodico) para reducir la recuperación de Cu en plasma. (43,50,69,76)

Dick y col., (1975) proponen la siguiente secuencia: reducción de sulfato a sulfito en el rumen, reacción de este con el molibdeno para formar tiomolibdato, $CuMOS_4$. Suttle (1975) presentó también el concepto de la formación de un ión de tiomolibdato y la estrecha unión entre éste ión con el Cu. (76) También mencionado por: 18,42,43,50,68,69

La interferencia del Mo sobre el Cu no se limita al conducto gastrointestinal. (18,42,76)

El tiomolibdato, según Smith y Wright, citados por Suttle, puede entrar en las células del hígado en complejidad con el Cu y el citosol, produciendo macromoléculas de Cu-Mo (proteínas complejas), las cuales no son disonibles biológicamente. (68)

Se há considerado la posible importancia de la acumulación de sulfuro en los tejidos y de la formación de compuestos estables Cu-Mo-proteína. (43,76)

El molibdato puede afectar el volumen de sulfuro en el rumen por cualquiera de dos vías, si la dieta contiene sulfato como fuente principal de azufre, el molibdato disminuye la concentración de sulfuro al inhibir la reducción de sulfato, en este caso el molibdato alivia la deficiencia clínica de Cu, si la dieta contiene aminoácidos azufrados (en proteína) como fuente principal de azufre, el molibdato aumentará la concentración de sulfuro formado a partir de la metionina y posiblemente de los demás aminoácidos que contienen azufre, en éste caso el molibdato agrava la deficiencia clínica de Cu.. (7,42,43,69)

Las interrelaciones cuantitativas entre Cu, Mo y S son complejas, es difícil señalar un nivel específico de S en la dieta que sea inadecuado, bajo el punto de vista de facilitar el efecto limitativo del Mo sobre la retención de Cu, porque la eficacia del S para este propósito aumenta hasta un máximo cuando se incrementa el consumo de Mo y viceversa, en otras palabras las necesidades de S mantienen una relación con las cantidades de Mo o Cu que se ingieren o que se hallan presentes en los tejidos de los animales. (76,77)

Dick (1975), citado por Underwood, descubrió que 0.1% de sulfato inorgánico era una cantidad inadecuada cuando se consumía una dieta con 10 ppm de Cu y 10 ppm de Mo en la sustancia seca (76), la mayoría de los pastos y forrajes contienen cantidades de S muy superiores a 0.1%, por lo que es raro que la carencia de S constituya un factor importante

que limite la capacidad del Mo para reducir la retención de Cu en el animal por lo que son más importantes las relaciones cuantitativas entre Cu y Mo de la dieta. (76,77)

La toxicidad de cualquier nivel particular de Mo dietético es afectada por la proporción de Mo y Cu dietéticos. (7,25,76). En este aspecto conviene mencionar que el Mo de la dieta puede interferir sobre el metabolismo del Cu con niveles menores de los que se sospechó anteriormente. (76)

Los estudios con ovejas afectadas de hipocupremia indican que el incremento de Mo en la dieta de solo 1-2 ppm pueden reducir la eficacia con que se utiliza el Cu. (7,25,76)

El siguiente cuadro indica el efecto de la suplementación con Cu y Mo en ovejas inicialmente hipocuprémicas.

Niveles de Cu en plasma de ovejas inicialmente hipocuprémicas que recibieron dietas suplementadas con Cu y con distintos niveles de Mo durante 65 días.

Mo en dieta (mg/kg)	Cu total en plasma (mg de Cu/l plasma)	Cu total en ceruloplasmina (mg de Cu/l plasma)
0.5	424 +/- 47*	238 +/- 46
2.5	160 +/- 28	28 +/- 15
4.5	69 +/- 34	3 +/- 10
8.5	139 +/- 37	56 +/- 27

*Média de 7 ovejas, +/- error típico

Suttle 1973. (76)

La proporción crítica de cobre y molibdeno en alimentos para animales es 2:1, proporciones inferiores pueden ocasionar deficiencia condicionada, por seguridad se recomiendan proporciones críticas elevadas de 4:1 y 5:1, según Alloway, B.J.(1973), citado por Blodd, D.C. et al. (7)

Cuando las ovejas son alimentadas con una dieta deficiente en Cu, tanto el molibdato solo como el sulfato hacen disminuir los niveles de Cu en el plasma, hígado y riñón, así como la actividad ceruloplásmica. (7,21,43,77)

La síntesis de ceruloplasmina ocurre en el hígado, el sitio de mayor almacenamiento de Cu, esta parece ser un indicador útil del estado nutricional del Cu en las ovejas. (6)

Cuando el molibdato y el sulfato son añadidos juntos a la dieta hay un aumento de Cu en el plasma que no provoca aumento de la actividad de la ceruloplasmina. Hay depleción de ambos almacenamientos de Cu que sucede por la excreción urinaria de éste, Huisingh, J. y Matrone, G. (1976), citados por Blood D.C.. La cantidad de Cu hepático parece depender de que los animales reciban las cantidades necesarias del mineral en la dieta. (7)

Con niveles dietéticos apropiados, los niveles hepáticos de Cu son menores en presencia de molibdato y sulfato. Si animales reciben una dieta deficiente en Cu y este está siendo retirado del hígado, entonces los animales que tienen molibdato y sulfato retienen más Cu en su hígado que los que sufren deficiencia de ese mineral y no reciben sulfato y molibdato. Esto parece respaldar la hipótesis de que el molibdato y el sulfato perjudican el movimiento de Cu hacia o desde el hígado posiblemente por afectar su transportación. (7)

Se sabe que hay signos clínicos de hipocuprosis en ovinos sometidos a dietas ricas en molibdeno y sulfato aún cuando la cupremia sea alta, lo que sugiere que en estas circunstancias no se utiliza el Cu en los tejidos y la cupremia se eleva en respuesta a las necesidades de estos por el elemento. (7)

Thomson, G.C. y Laswson, B.M., demostraron en 1970 una interacción entre la absorción del Cu y el Se, la administración de selenio a ovinos que consumen pastos con carencia

de Cu produce mejoría de la absorción de este último metal.(7)

El estudio realizado por Sivertsen en 1980 indica que bajo condiciones de campo, la resistencia del Cu en los eritrocitos de oveja, no es afectada por la deficiencia del Se, para cualquier grado prácticamente significativo. (64)

CUADRO CLINICO

En la mayoría de las publicaciones de estudios sobre los signos clínicos de la deficiencia de cobre se registra una gran variedad de síntomas, los que varían en su apariencia y severidad según las áreas en que se presente la enfermedad. (46)

-Despigmentación del pelo y de la lana. (7,13,16,17,27, 28,41,46,47,49,58,76,77)

La acromatiqua (pérdida de la pigmentación pilosa) suele ser el síntoma más precoz de una deficiencia de Cu. (11,58,76)

La falta de pigmentación de la lana de las ovejas negras (7,11,27,76), especialmente al rededor de los ojos puede presentarse con unos niveles de Cu en la dieta que son suficientes para evitar la aparición de otros síntomas clínicos. (7,11,76)

El proceso de pigmentación en la oveja es tan sensible a cambios en la ingestión de Cu, que pueden presentarse alternativamente bandas de fibras de lana despigmentadas y pigmentadas según se añada o retire el Cu a la dieta. (7,11, 17,76)

La lana cambia a gris o blanca, en bandas que coinciden con la aparición estacional de carencia de Cu, éste efecto se puede localizar en bandas separadas, sobre las que se rompen fácilmente las fibras de lana. (7,11,27)

-Queratinización deficiente de lana y pelo. (7,11,13, 16,17,27,49,58,76,77)

Esta afecta principalmente a ovinos de raza merino, cuando las reservas de Cu en el animal se agotan y desciende su concentración en sangre, va desapareciendo el rizado y la ondulación característica de la lana, hasta ser las fibras casi rectas brillantes y flácidas con aspecto de pelos, por lo que se describe a dichas lanas como fibrosas y aceradas o de lana dura, sedosa, nodulada, acordonada o encrespada. (7, 11,13,16,28,46,47,49,58,76,77)

Disminuye la resistencia a la tracción de dichas lanas y son anormales sus propiedades de elasticidad. (76)

Hay poco crecimiento del vellón en las ovejas. (49)

-Ataxia enzootica. (7,8,11,13,16,17,27,46,47,49,58,76, 77))

Durante muchos años se há observado en diferentes partes del mundo un transtorno nervioso en corderos caracterizado por incoordinación de movimientos. (76)

Se presenta en general 2 tipos de ataxia, la forma común que afecta a los corderos al nacer o en forma congénita y la forma diferida, cuyos síntomas clinicos aparecen hasta varias semanas después del nacimiento, pero no después de 3 ó 4 meses de edad (7,27,28,49,76), y es progresiva en ausencia de suministro de Cu. (28)

En los corderos afectados los signos incluyen: ataxia: paresis (7,8,27,49,55,58,76,77), que usualmente progresa a tetraparesis (49), incoordinación muscular (13,16,58), la marcha es vacilante y envarada con bamboleo, algunos se desplazan arrastrandose en posición sentada. (7,8,46,76,77)

Los corderos presentan estados variables de parálisis flácida pero puede observarse alguna actividad refleja, pueden estar alerta y mostrar reflejos oculares y de los miembros. (27,75)

Según Blood et. al. "No hay parálisis verdadera ya que el paciente puede patelear con toda energia incluso en la etapa de decúbito". (7)

Otros corderos nacen paralizados o atáxicos y mueren pronto. (58,76)

Existe una flexión excesiva de las articulaciones, el animal dobla las manos, blancea los cuartos tranceros y finalmente cae. (7)

Al afectar el proceso a las extremidades anteriores, el animal muere de inanición. (7,77)

La enfermedad en corderos mayores dura en ocasiones de 3 a 4 semanas, los signos iniciales se pueden observar al

forsarlos a correr, la abulación está acompañada por oscilaciones laterales y cojera posterior. (7,27)

En caso de supervivencias se advierte siempre ataxia y atrofia de los cuartos posteriores. (7,27)

También puede haber fragilidad de los huesos. (27,49)

Hay casos que presentan ceguera. (49)

-Jubb K.V.F., et. al. menciona un síndrome retardado de ataxia enzoótica descrito en Gran Bretaña, los signos que presenta son: inflamación aguda del cerebro y un corto curso clínico que termina con la muerte, los cambios anatómicos se presentan en la médula espinal y los niveles de Cu en tejido nervioso son bajos aún en los rangos esperados para la ataxia enzoótica, hay un aumento del volumen del cerebro usualmente bilateral, que involucra la materia blanca y gris, las circunvoluciones de cerebro (gyri) son planas, pálidas y blandas, presentándose un desplazamiento posterior descrito como edema cerebral y áreas pequeñas gelatinosas osísticas presentes en la unión córtico medular. Ninguna explicación se ha dado del papel que juega el Cu en esta variante de la ataxia enzoótica y de la extraordinaria simetría de las lesiones que se pueden observar. (28)

Encorvamiento del espinazo en corderos. (7)

En este caso los corderos son afectados al nacimiento o en las primeras semanas de vida, en ocasiones nacen muertos o tan débiles que no pueden levantarse ni mamar. (7)

Swayback "desanimo". (25,28,41,47,48)

Esta enfermedad es considerada por unos autores como un sinónimo de ataxia enzoótica y por otros como Mc Donal P. et. al. y Jubb K.V.F. et. al., como una enfermedad diferente aunque similar por sus manifestaciones clínicas. (28,47)

Según Jubb K.V.F. et. al., hay diferencias patogénicas entre ambas enfermedades, siendo swayback una enfermedad congénita y ataxia enzoótica un síndrome de ataque tardío, la enfermedad congénita (swayback) se manifiesta por lesiones macroscópicas en el cerebro y la ataxia enzoótica por

una desmielinización espinal y por cambios neuronales "regresivos" en la médula espinal y tallo cerebral. (28)

Esta enfermedad afecta a los corderos recién nacidos o bien se manifiesta hasta 6 a 8 semanas de edad. (41), los síntomas varían desde la imposibilidad absoluta de mantenerse en pie, hasta diferentes grados de ataxia sobre todo de los miembros posteriores, los corderos de más edad afectados presentan los mismos signos, las lesiones son irreversibles y el grado de mortalidad elevado. (47)

-Anemia. (7,11,13,16,17,27,46,47,49,59,76)

Esta es de tipo hipocrómica macrocítica en ovejas (11,76)

Underwood menciona que en corderos es de tipo hipocrómica microcítica. (76)

En casos graves se presenta diarrea, defectos en el desarrollo y anemia, estas se presentan principalmente cuando la deficiencia de Cu es prolongada. (7,76)

La deficiencia de Cu produce una anemia nutricional denominada comúnmente "Salt sick" (mal de sal). (16)

Rotilio y col. reportaron anemia hemolítica en corderos con deficiencia de Cu. (70)

-Alteraciones óseas. (7,13,16,17,25,46,47,49,76)

Se presentan como fracturas óseas espontáneas, esto por que la superficie de los huesos se adelgaza, tiene poca incidencia, afecta principalmente a los huesos largos. (17,46,49,76)

Existe fragilidad de los huesos. (16)

Se ha registrado también osteoporosis, cuando el grado de carencia de Cu no basta para producir ataxia enzoótica (7), así como en dietas bajas en Cu y altas en Mo. (25)

-Malformaciones óseas en animales juvenes. (17)

-Cojeras e inflamaciones de las articulaciones. (46)

-Infertilidad. (7,16,17,25,46,76,77)

Se observan malos resultados en la reproducción. (46,

Según Howell y Hall, la infertilidad se asocia con retraso o anulación del celo y en algunos casos, con aborto de pequeños fetos muertos, esto último en ovejas sometidas a una deficiencia experimental de Cu. (76)

-Disminución del crecimiento. (17,47,49,70)

Es poco común pero se llega a presentar en ovinos. (49)

Se ha encontrado en ovejas alimentadas con pasturas mejoradas y donde la deficiencia de Cu es severa. (68,70)

-Con la deficiencia de Cu se incrementa la susceptibilidad a infecciones, en el estudio realizado por Woolliams et al. "Asociación entre mortalidad en corderos y nivel de Cu en diferentes cruces de ovejas", se encontró que la mortalidad al destete se debió a diferentes estados patogénicos como E. coli y Pasteurella hemolítica, esto concuerda con el experimento realizado en ratones por Jones y Suttle, 1983 en el cual la deficiencia de Cu aumenta la susceptibilidad a infecciones. (48,68,70,87)

-Debilidad. (16,57)

Signos clínicos de la carencia condicionada o secundaria de cobre.

Los signos causados por esta carencia incluyen los de la primaria, la anemia es menos frecuente, debido al mejor estado de las reservas de Cu en estos animales, ya que la anemia es un signo terminal de la carencia primaria de Cu. (7)

-Trastornos gastrointestinales. (7,47)

-Diarrea. (7,17,46)

Hay una tendencia a la diarrea que se debe posiblemente al molibdeno, se presenta después de ocho días de pastoreo en terrenos contaminados con este, la diarrea es persistente con heces líquidas negruzcas o verde amarillentas, casi inodoras que se emiten sin esfuerzo, a veces sin levantar la cola, se advierte debilitamiento grave aunque el apetito no se modifica, es frecuente la curación espontánea. (7)

QUIMICA CLINICA

Los cambios que experimenta la actividad de varias metaloenzimas que contienen cobre, presentes en la sangre y tejidos durante el desarrollo de la deficiencia de Cu, ofrecen la posibilidad de diagnosticar esta en los animales domésticos. (76)

El hígado es el principal órgano corporal para el almacenamiento de Cu, por lo que las concentraciones de Cu en éste proporcionan un índice útil de Cu presente en el animal, en general las concentraciones de Cu hepático varían ligeramente desde el nacimiento hasta la madurez en el ganado ovino. (76)

La determinación del Cu en sangre e hígado puede tener valor diagnóstico, pero debe interpretarse con precaución, ya que pueden aparecer signos clínicos de carencia antes que se aprecien cambios significativos en estos. (7,76)

Mills y Col.(1976), citados por Underwood, mencionan que las concentraciones de Cu en hígado reflejan los contenidos de éste en la dieta, aunque son influenciados por las proporciones de Mo y S que se encuentran en esta misma, por los consumos altos de Zn y de carbonato de calcio, así como por otros componentes. (76)

También varían los niveles de Cu hepático en ciertos estados patológicos. (7,76)

Los niveles hepáticos de Cu en fetos y neonatos generalmente son mucho más elevados que en los adultos. (7)

Las ovejas presentan valores altos de Cu en hígado, con oscilaciones normales de 100-400 microgramos/g de MS y una elevada proporción de los valores aparece entre 200 y 300 microgramos/g. (76)

Según Blood, D. C. et. al., se consideran normales en ovejas adultas concentraciones de 200 mg por Kg de MS. (7)

En muchas de las primeras investigaciones australianas con ovejas, niveles de Cu hepático correspondientes a valores de 20-25 microgramos/g de MS ó inferiores se considera-

ron indicativos de deficiencia simple o condicionada, pruebas posteriores sugieren que el valor umbral usado para diferenciar animales debería ser inferior, de solo 5 microgramos/gr de MS del hígado. (76)

Blood D.C., et. al., menciona que 200 ppm de Cu en hígado constituyen un diagnóstico de deficiencia de Cu. (7)

En la ataxia enzoótica se observan bajos contenidos de Cu sanguíneo y hepático. (7,27,76,77)

Jensen, R., et. al., indica que valores de 80 mg/kg de MS en el hígado son causa de ataxia enzoótica. (27)

Se ha probado en varias especies animales que la deficiencia de Cu produce un aumento de la concentración de hierro en hígado. (4,76)

En cortes de hígado coloreado con azul de prusia, se observó acumulación de hierro en el caso presentado por Balbuena, D. et. al. en el que el hierro existía en exceso en el pasto contribuyendo a la deficiencia de Cu en este órgano. (4)

Se presentan valores elevados de Zn en hígado, que se explican por el antagonismo entre éste elemento y el Cu. (4, 20)

-Las concentraciones en sangre completa o plasma reflejan también el contenido de la dieta de Cu, aunque la oscilación normal es amplia, puede ser de 0.6 a 1.5 microgramos/ml de Cu con una elevada proporción de valores entre 0.8 y 1.2 microgramos/ml. (76)

El nivel de Cu de un grupo de ovejas se establece generalmente por estimaciones del Cu de una muestra tomada de al menos 10 a 15 animales, los niveles hepáticos de Cu proporcionan mejores estimaciones de las reservas de Cu en los animales, pero es menos disponible que la sangre. (8,41)

Los valores de Cu en sangre están influenciados por la edad, gestación y enfermedades así como también por los consumos de Cu, Mo y S. en las ovejas normales el nivel de Cu en sangre experimenta un descenso ligero aunque significati-

vo durante la gestación, que se acentúa cuando hay una deficiencia de Cu. (76)

Se acepta que valores de cobre en sangre completa o plasma inferiores a 0.5 microgramos/ml son indicativos de una deficiencia en ovejas. (7,17,27,28,76)

Valores de 0.2 a 0.3 microgramos/ml de Cu són comunes en ovejas que consumen pastos deficientes, y se han observado en la deficiencia experimental de Cu en varias especies. (76)

Según Bingley y Anderson (1979), citados por Blood D.C. y col., en la hipocuprosis subclínica los niveles sanguíneos de Cu són cercanos o inferiores a 0.8 microgramos/ml y ocurre una respuesta en la productividad después de la complementación de Cu. (7)

Las concentraciones sanguíneas inferiores a 0.07 mg/dl suelen acompañarse de cifras hepáticas bajas (menos de 25 ppm). (7)

En la deficiencia de Cu también se observan bajos niveles de cobre en tejido nervioso. (27,77)

Concentraciones de Cu en los tejidos del organismo y en los líquidos en la deficiencia primaria y secundaria de Cu.

Tejido	Valor normal	Valor en deficiencia primaria	Valor en deficiencia secundaria
Plasma sanguíneo (mcg/ml)	0.7-1.3	0.1-0.2	0.4-0.7
Hígado adulto (mg/kg m.s.)	> 200 (300 x)	20	15-19

Parcialmente modificado de Blood D.C. et. al. (1)

Cobre en tejidos de ovinos:

Organo	Valor normal	Ataxia enzootica
Higado (mg/kg M.S.)	120-1000	10 - 25
Cerebro(mg/kg M.S.)	7-20	2 - 6
Plasma (mcg/100 ml)	70-120	20 - 30

Tomado de Jensen,R. y Swift,B.L.(27)

De las determinaciones en higado y sangre tiene más valor diagnóstico la correspondiente al higado ya que los valores en sangre pueden permanecer normales durante largos periodos cuando ya han experimentado merma los hepáticos y aparecen los primeros signos clínicos de deficiencia. (7,84)

-Tood (1970) citado por Underwood, demostró que los niveles de la ceruloplasmina (Ferroxidasa I) presente en suero sanguíneo, es más ventajosa que las determinaciones de Cu en sangre copecta o plasma, debido a la estabilidad relativa de la enzima, el reducido tamaño de la muestra de suero que se precisa y la conveniencia técnica de la determinación, además este método no admite problemas de contaminación por Cu, por lo que es más seguro para medir el Cu existente en el plasma, también ofrece una ventaja en cuanto a sencibilidad, ya que el 80% aproximadamente del Cu existente en el plasma forma parte de la ceruloplasmina y existe una correlación muy alta entre los valores de esta enzima y los correspondientes al Cu en sangre. (7,76)

Srivastava y Dwaraknath, citados por Blood,D.C., mencionan que los niveles plasmáticos normales de ceruloplasmina en ovejas fluctúan entre 4.5 - 10 mg/dl. (7)

-En el caso de presentarse anemia hemolítica se encuentran corpúsculos de Heinz en los eritrocitos de los corderos afectados. (70)

La anemia es constante en casos avanzados de carencia primaria de Cu, los valores de hemoglobina suelen ser de 5 a 8 g/dl y el recuento de eritrocitos es de 2-4 millones por microlitro, en estas circunstancias el contenido de Cu en la

sangre de los mamíferos desciende desde un valor normal de 0.8-1.2 microgramos/ml, hasta solamente 0.1-0.2 microgramos/ml, hecho que impide una hematopoyesis normal. (76)

En las anemias por deficiencia de Cu habrá hemosiderina medular adecuada o abundante, pero poco hierro sérico. (49)

Suttle y McMurray (1983) observaron que cuando el Cu agotado de las ovejas está nuevamente disponible, hay un rápido incremento de la actividad de la enzima que contiene Cu en los eritrocitos, la superoxidodismutasa (SOD) que puede resultar parcialmente de la reconstitución de una apoenzima en los eritrocitos circulantes. (3,41,53,71)

En ovejas hipocuprémicas (experimentalmente) un día postinyección de Cu, la actividad de la SOD tanto en células lavadas como en sangre completa fue mayor significativamente aún cuando en células lavadas fue más alta que la sangre completa, debido a la interferencia del plasma en las células lavadas y su respuesta in vitro pueden ser usadas con propósitos diagnósticos. (53)

Sin embargo el trabajo realizado por Andrewartha y Caple en 1980 indica que la actividad de la SOD se incrementa en corderos con deficiencia de Cu cuando ingieren cantidades adecuadas de este en el alimento hasta los 98 días. El tiempo que tarda en incrementarse la actividad de SOD corresponde a la vida media de los eritrocitos en corderos. (90 - 120 días, según Kaneko et. al. 1961), esto pudiera indicar que el Cu está unido a la enzima durante la eritropoyesis en ovinos por lo que la SOD no responde inmediatamente al consumo de Cu. (3)

Los valores de calcio y fósforo en sangre son casi siempre normales aunque se presenten fracturas espontáneas de los huesos. (7)

ANATOMIA PATOLOGICA

Cambios macroscópicos.

Los cambios macroscópicos se desarrollan principalmente en el cerebro de animales con ataxia enzoótica. (27)

El encéfalo de corderos atáxicos es subnormal. (76)

El cerebro presenta áreas gelatinosas en la materia blanca, debido a la pérdida masiva de fluido, fibras de la glia y fibras neuronales. (27)

Se puede observar hidrocefalo interno, aumento de líquido cefaloraquídeo, obliteración de las circunvoluciones cerebrales. (7)

Ishmael et. al. (1971), citados por Blood D.C. y col., mencionan la presencia de edema cerebral agudo con tumefacción evidente de órgano y hernia cerebelosa. (7)

Cavitación gruesa de la materia blanca de cerebros partidos. (17,27)

El ablandamiento y cavitación de la materia blanca cerebral se presenta en un 40 a 60% en corderos afectados en el nacimiento. (28)

El reblandecimiento es visible como áreas grises a menudo simétricas y con o sin cavitaciones (8,28), e hipomei-logénesis. (8)

Algunos casos congénitos muestran cantidades variables de espesamiento o adelgazamiento de circunvoluciones en cerebros intactos. (27)

En casos de encorvamiento del espinazo, la desmielinización afecta al cerebro y se comprueba destrucción con formación de cavidades en la sustancia blanca. (7)

Muchos casos de corderos de 2 - 4 meses de edad no presentan lesiones macroscópicas. (27)

Lesiones histopatológicas.

Las lesiones histopatológicas por deficiencia de Cu se presentan principalmente en animales afectados por la ataxia

enzoótica y se localizan en el sistema nervioso central (SNC).

La ataxia de los recién nacidos se consideró originalmente como encefalopatía desmielinizante, aunque actualmente se acepta que es el resultado de una aplasia de la mielina más que de una degeneración de la misma. (76)

Las lesiones histopatológicas ocurren tanto en el cerebro como en la médula espinal. (8,27,49,77)

En la médula espinal y el tallo cerebral hay deficiencia de mielina y degeneración neuronal. (49)

Desmielinización de ciertos tractos en el SNC. (49)

Desmielinización de los haces de Lissauer en la médula espinal. (7)

Desmielinización de las fibras neuromotoras. (7,77)

Lesiones en tronco encefálico y la médula espinal. (48)

Desmielinización de axones (4,27) y pérdida de los mismos más notables en dorsolateral y ventromedial de la médula espinal. (4)

Através de cerebro y la médula, algunas neuronas largas presentan cromatolisis, desplazamiento nuclear periférico, necrosis e hialinización. (4,27)

Eventualmente los cuerpos medulares poseen solo una delgada capa de fibras de mielina y glia reactiva que cubre la substancia gris, los corpúsculos granulares están claros. (28)

Los troncos dorsolateral, dorsoespino-cerebelar y cortico-espinal, ventral de la espina dorsal pueden sufrir desmielinización bilateral (4,27,28), degeneración de la raíz ventral de los nervios espinales a nivel de la médula cervical. (4)

Hay numerosos astrocitos de forma alargada, las células de la microglia están separadas. (28)

Degeneración de la vaina de mielina de las fibras nerviosas. (16)

Cambios degenerativos en neuronas multipolares particularmente en los niveles vestibulares, en el núcleo reticu-

lar de la médula y en el cuerno ventral de la columna de Clarke del cordón de la espina. (28)

Las neuronas afectadas más ricas en citocromo oxidasa, están aumentadas de tamaño y redondeadas, el citocromo oxidasa, se encuentra homogéneo y la substancia de Nissl está agotada. (28)

Desmielinización o pérdida de mielina que cubre los haces nerviosos. (17)

Las lesiones en cerebelo son raras, consisten en parches de hipoplasia cerebelar con la capa usualmente desorganizada de la folia afectada, necrosis y pérdida de células de Purkinje y depleción de las células granulares. (28)

D I A G N O S T I C O

El diagnóstico veterinario se lleva a cabo con base en los signos, lesiones y análisis químico. (27)

Los signos más representativos del problema son; incoordinación de miembros posteriores, lana quebradisa y despigmentada. (7,28)

La despigmentación ocurre antes que ningún otro síntoma por lo que es práctico para el diagnóstico. (7,11,58,76)

En el caso específico de ataxia enzoótica, el examen histológico contribuye a la confirmación del diagnóstico. (7,27)

Las lesiones más indicativas del problema son; degeneración neuronal en el cerebro y médula espinal. (27)

El examen de necropsia debe incluir la determinación del cobre en las vísceras, en deficiencias primarias, los valores de Cu hepático suelen ser bajas y en secundarias pueden haber concentraciones elevadas del metal en riñones y valores altos de molibdeno en hígado, riñón y bazo. (7)

Cuando se recurre a estudios de biopsia de hígado, deben obtenerse muestras de cuando menos seis animales representativos del grupo. (7)

En el análisis químico puede obtenerse confirmación del laboratorio por determinación de Cu en los tejidos, líquidos corporales y en la dieta. (7,27)

Las concentraciones de Cu en hígado y sangre presentan los criterios más usados para diagnosticar la deficiencia de cobre. (76)

Tood (1970) demostró que las valoraciones de la ceruloplasmina (Ferroxidasa 1) presente en suero sanguíneo son más ventajosas que las determinaciones del contenido en Cu de la sangre completa o plasma, debido a la estabilidad relativa de la enzima, el reducido tamaño de la muestra de suero que se requiere y la conveniencia técnica de la determinación. (6,7,76)

Sin embargo el estudio realizado por Blakley y Hamilton en 1985 sobre la ceruloplasmina como indicador del estado del Cu en ovejas como diagnóstico, plantea que la actividad de la ceruloplasmina es poco indicativa de las concentraciones de Cu hepático, así como las variables biológicas tales como la edad o contenido de Mo entre otras, que no influyen directamente en la ceruloplasmina, si pueden alterar potencialmente las concentraciones del Cu en suero y plasma, afectando el diagnóstico del estado del Cu en el animal. (6)

La actividad de la superóxido-dismutasa (SOD) enzima que contiene Cu en los eritrocitos, en células lavadas y su respuesta in vitro pueden ser usadas con propósito diagnóstico. (41,52,53,71)

Indicaciones de una baja actividad de esta enzima se relacionan directamente con la aparición de signos de deficiencia de Cu. (41,52,71)

Cambios en la actividad de SOD, un contenido bajo de Cu en enzimas de eritrocitos (ESOD) así como cambios en lana, pueden ser de diagnóstico significativo indicando una prolongación mayor a una deficiencia intensa de Cu temprana así como una alta probabilidad en la obtención de respuestas en la terapia del Cu. (71)

La determinación del cobre existente en la dieta o en los pastos tiene un valor diagnóstico limitado y puede inducir a errores graves a menos que se determine también otros elementos que interactúan con el Cu, especialmente Mo y S. (17,76)

Cuando la carencia de Cu es secundaria, la determinación del contenido de Mo y de sulfato inorgánico en la dieta, y del primero en los tejidos ayuda a definir la importancia etiológica de estas sustancias. (7)

D I A G N O S T I C O D I F E R E N C I A L

Se debe diferenciar principalmente con las enfermedades que causan trastornos nerviosos en corderos como son:

Enfermedad de frontera (Enfermedad del temblón peludo) es conocida en la mayoría de las zonas ovejeras del mundo (Gran Bretaña, N.Z., Australia y E.U.) ocasionada por un togaviridae, se diagnostica por pruebas serológicas. (27,49)

Meningoencefalitis bacteriana. (49)

Encefalomalacia focal simétrica. (49)

Daños fetales por lengua azul. (27)

En algunos casos de "louping-111". (27)

Agnesia cerebelosa. (7)

Intoxicación por ensilados de plantas de guisantes. (7)

La enfermedad de la carne blanca en corderos (deficiencia de Se) que se caracteriza por lesiones típicas de distrofia muscular. (7)

Parasitismo interno, los signos generales de diarrea, adelgazamiento y anemia comunes a ambos padecimientos pueden coexistir, la respuesta a la adición de Cu en la dieta y el examen coproparacitoscópico las diferencia. (7)

T R A T A M I E N T O

La administración de 1.5 gr de sulfato de Cu por vía oral produce la desaparición rápida de los signos para evitar recaídas. (7)

El sulfato de Cu por vía oral causa mejoría notable. (41,49)

Debe suministrarse sulfato de Cu a una dosis de 7.5 mg diariamente a los corderos enfermos. (16)

En la investigación realizada por Whitelaw et. al., mencionan que los tratamientos con Cu antes del parto son efectivos en las deficiencias de los corderos solo por periodos limitados, de hasta 10 semanas después del parto. (81)

Otro tratamiento es de píldoras de vidrio soluble "traceglass" que contienen Cu, Co y Se, compuesto a base de fosfatos, incorporados en la estructura del vidrio que es moldeada en una píldora, de 17 g que se integra por 5 g/kg de Co como óxido de Co, 3 g/kg de Se y 134 g/kg de Cu, la píldora es administrada con pistola y se disuelve en el abomaso, esta provee de los elementos hasta por un año y no es tóxica. (15,38,75)

Otras ventajas de esta píldora de vidrio soluble, son que el hígado se mantiene con niveles normales de Cu y se obtienen también incrementos de peso. (15,38)

El tratamiento combinado de Fe, Cu y Co se considera más eficaz para evitar problemas por la carencia de alguno de estos minerales. (17)

Sin embargo, Whietelaw et. al., no encontraron ningún cambio en la administración de tratamientos con Cu y Co con respecto del Cu solo y sus concentraciones en plasma y otros órganos como el hígado o su efectividad contra la deficiencia de Cu, a excepción de la tendencia a ganar peso durante la utilización de ambos elementos. (15,81,88)

McPhee y Cowley en 1988 presentaron un trabajo para el tratamiento de la hipocupremia en ovejas con heptonato de

Cu, 2 ml aplicados a la mitad de la preñez, el cual incrementó el total de Cu sanguíneo y la actividad de la ceruloplasmina (ferroxidasa), protegió a los corderos de swayback. el nivel de Cu sanguíneo de estos corderos fué alto, sin presentarse casos de intoxicación por Cu y la cantidad almacenada en el hígado puede proveer un periodo de protección contra enfermedades por deficiencia de Cu durante su desarrollo temprano. (48)

Wiener et. al. (1983), citado por McPhee y Cawley, mencionan que el tratamiento parenteral con heptonato proporciona Cu, cuya absorción no es afectada por antagonistas o por variaciones de absorción intestinal presente en diferentes razas de ovejas. Se presenta toxicidad en ovejas de raza Welsh mountain cuando se aplica a dosis en promedio de 2.5 mg/kg, mientras que las otras razas toleraron hasta 4 mg/kg de peso vivo, no se observaron abscesos en el sitio de la inyección. (48)

PREVENCIÓN Y CONTROL

Con respecto al control de la enfermedad solo Ruy, O., y col. lo mencionan y se refieren principalmente a la despigmentación de la lana, la cual ocurre antes de que se manifieste ningún otro síntoma, por lo que es de gran utilidad práctica, pues si se sospecha de rebafios con carencia de Cu se puede controlar el problema antes de que se presente una disminución en la productividad. (58)

Las ovejas adultas requieren un promedio de consumo de Cu de 5-10 mg que puede ser administrado de diferentes formas. (7,76)

-La suplementación con cobre, que es indispensable en zonas deficientes en dicho mineral se lleva a cabo con; la aplicación de fertilizantes que contienen sulfato de Cu (7, 17,76), este puede ser un procedimiento eficaz para evaluar el contenido de Cu en los pastizales, hasta niveles apropiados para los animales, aumentando también el rendimiento de los pastos (17,76), las cantidades varían con el tipo de suelo y clima, la experiencia en Australia indica que con un solo abonado de 5-7 kg/ha de sulfato de Cu o su equivalente en forma de minerales de Cu, es suficiente para un periodo de 3 a 4 años excepto en suelos calcáreos. (7,76)

Jensen, R. and Swift, B. L., recomiendan el sulfonato de Cu a razón de 11 kg/acre (27.5 kg/ha) una vez cada 5 a 6 años. (27)

Este procedimiento tiene el riesgo de producir intoxicación por Cu si el ganado regresa a los pastos cuando las sales del metal están todavía adheridas a las hojas, por lo que este no debe acudir a los pastizales por lo menos durante 3 semanas o hasta que ocurra la primera lluvia fuerte. (7)

Es posible también la intoxicación crónica por Cu si aumenta en el transcurso de varios años la riqueza del suelo en este metal. (7)

-En explotaciones extensivas donde es antieconómica la aplicación de fertilizantes, se previene la deficiencia proporcionando a los animales sales micromineralizadas para lamer que contengan Cu. (7,13,17,49,76,77) Las interrelaciones de Cu con otros elementos debe tomarse en cuenta al hacerse las mezclas minerales, ya que el uso de estas en una área puede no ser adecuado para otra, las mezclas deben ser adaptadas a cada región pastoril y las de patente deben usarse con gran precaución. (17)

Las sales con 0.5 a 1.9% de sulfato de Cu suelen ser consumidas voluntariamente por los animales en cantidades suficientes para mantener unos consumos de Cu que sean seguros por lo menos de 10 mg diarios. (7,49,76,77)

Cullison recomienda desde 0.25 a 0.50% de sulfato de Cu (CuSO_4), Jensen, R., y Swift, B.L., proponen mezclas con 225 g de sulfato de Cu por 45.5 kg de sal, que debe estar disponible todo el tiempo a los animales, Flores M., recomienda 1% de sulfato de Cu adicionado a la sal común. (13, 17,27)

En zonas deficientes de Cu se há descubierto la eficacia de suministros con intervalos de un mes o más separados, excepto donde el contenido de molibdeno en el forraje es tan elevado como para producir diarreas (5ppm o más) en este caso la suplementación debe ser regular y frecuente con intervalos no superiores a un día. (76)

Los animales en estabulación total y corderos en fase de acabado, reciben normalmente Cu suplementario incorporado a las mezclas minerales o concentrados, debe ponerse sumo cuidado para evitar un suministro excesivo de Cu, especialmente si la mezcla mineral no proporciona molibdeno también. (76)

La manera mas práctica de resolver un problema de hipocuprosis es adicionando el Cu en la dieta o por inyección. (7)

Se puede prevenir la deficiencia suministrando a intervalos regulares píldoras o soluciones de compuestos de Cu (76)

Para prevenir swayback en corderos se les aplica a las madres 1 g de sulfato de Cu en solución 8 y 4 semanas antes del parto. (41)

Se aconseja la administración de sulfato de Cu por vía oral en dosis de 1.5 g con intervalos semanales, con carácter profiláctico para prevenir la ataxia de los corderos si se administra a las ovejas durante toda la gestación, después del nacimiento es posible proteger a los corderos por administración de 35 mg de sulfato de Cu dos veces por semana. (7)

La inyección de complejos orgánicos de Cu (7,41,76), tiene la ventaja de impedir la fijación de Cu por el Mo en el ducto alimentario. (7)

En zonas donde el contenido de Mo de los pastos es moderado, proporcionan buenos resultados las inyecciones subcutáneas o intramusculares de algunos compuestos de Cu se absorben con lentitud, incluso después de transcurridos tres meses entre cada dos inyecciones. (76)

El cerato de glicerina y cobre (CuCa-EDTA) y Dicaprene pueden ser utilizados a dosis de 30-40 mg de Cu por oveja. (1,7,40,76)

El sulfato de oxiquinolina así como las preparaciones de metionato y EDTA, contienen diferentes cantidades de Cu y solo una parte de éste se transfiere al hígado, la cual se reduce en los meses siguientes a la aplicación. (1)

Las dosis recomendadas por Mahmoud y Ford 1981, después de realizar un estudio sobre la toxicidad de estos elementos es, para metionato de Cu, CaEDTA y sulfato de oxiquinolina de 1.8, 2.0 y 0.5 de Cu por kg de peso respectivamente. (39)

El metionato en inyecciones subcutaneas aplicado aún a dosis altas, de 6 mg de Cu por kg no causa efectos tóxicos a los animales. (39)

La dosis recomendada de sulfato de oxiquinolina contiene 12 mg de Cu y la duración de su efecto es corta, y solo una pequeña porción de metionato es transferido al hígado, mientras que soluciones con EDTA se transfieren totalmente a este. (1,40)

En estudios realizados para conocer la toxicidad de compuestos orgánicos de Cu se encontró que inyecciones subcutáneas de CaEDTA con 3 mg de Cu/kg produjeron la muerte a los animales por lesiones en hígado y riñón. así como el sulfato de oxiquinolina resultó ser más tóxico que el anterior, ocasionando muerte en 48 hrs no solo por daño al hígado, donde produjo necrosis centrilobulillar sino también se presentó anemia hemolítica y daño renal, muriendo de 6 a 8 días después, esto con dosis de 2.3 y 4 mg de Cu/kg de peso vivo. (39)

El aminoacetato de Cu o el glicinato en una mezcla estéril cárea con aceite a dosis de cualquiera de los compuestos de 150 mg, se cree protege a los ovinos durante 1 año aproximadamente con una sola inyección, el primero de los compuestos mencionados tiene la ventaja de proporcionar depósitos máximos de Cu con gran rapidez, una semana después de la inyección y los valores sanguíneos se elevan en pocas horas. (7,27,40)

Otra ventaja de la administración parenteral es que proporciona Cu en el momento que se requiere, como es en el final de la preñez, cuando las demandas de almacenamiento del feto son seguidas rápidamente por las de excreción de Cu en la leche. (7)

En el caso de infertilidad en el rebaño con deficiencia de Cu, una inyección antes del apareamiento puede ser útil para corregir la eficacia reproductiva. (7)

Para corregir el encorvamiento de los corderos se administra una inyección de 45 mg de glicinato de Cu hacia la mitad de la gestación, se prefiere la inyección subcutánea. y para evitar la reacción local que ocurre con el glicinato, se aconseja administrar solución acuosa de un compuesto

quelante de Cu (sal de tetradietilamina del ácido disulfónico 5-7 hidroxiquinolina-8-biscuprico) que proporciona 30 mg de Cu. (7)

Las inyecciones producen siempre reacción local intensa en el sitio de la aplicación (7,39,41,48,66,67), además el Cu se puede encapsular en el sitio de la inyección, lo que impide su transperencia al hígado y produce abscesos, se pueden presentar también pérdidas del Cu aplicado por la aceleración de la inflamación producida por estas sustancias (67), por lo que las inyecciones subcutaneas se administran a los animales destinados a la producción de carne y las intramusculares a los destinados a la reproducción. (7)

Un incremento rápido de Cu en el plasma por una inyección puede ser desventajoso si el Cu entra en circulación más rápido de los que el animal puede aguantar. (67) Además del riesgo de una intoxicación general y la necesidad de repetir las aplicaciones. (1,40,66)

Se han registrado algunos casos de muerte en corderos después de la administración parenteral de sales de Cu pero no se ha precisado la causa. (7)

-Actualmente se dispone de un método que elimina las lesiones de las canales de los animales que reciben dichas inyecciones, consiste en la administración de gránulos de agujas de óxido de cobre (CuON), con poca masa y elevado peso específico, en cápsulas de gelatina que se introducen en el esófago con una sonda o pistola dosificadora, quedando sostenidas en el abomaso donde el Cu va siendo liberado durante un periodo de varias semanas, una dosis oral única de 10 mg para ovejas jóvenes mantiene unos niveles satisfactorios de Cu en plasma e hígado durante 64 días. (29,30,41,66,76,80)

El uso de agujas de Cu incrementa positivamente las concentraciones de Cu en hígado y plasma de ovejas adultas. (80) Estas agujas de CuON contienen 80% de Cu y se administran en cápsulas gelatinosas, la aplicación a las ovejas

proporciona Cu a los corderos los primeros cinco meses después de nacidos. (80,82)

Whitelaw et. al., realizó una investigación con ovejas dosificadas en preparto, donde no hubo lactancia a los corderos y estos no presentaron hipocupremia ni signos clínicos de deficiencia de Cu aún después de 3 a 5 semanas de edad. (82)

El tratamiento con CuON comercial en la primera mitad del embarazo previene swayback congénito en corderos. (2)

Los corderos que pastan en prados deficientes de Cu pueden ser protegidos por una sola dosis de 40 g de CuON. (80,82) Otras ventajas es que no se dañan los tejidos y según Dewey, citado por Judson, et. al., las partículas con CuON son retenidas en el abomaso hasta 6 semanas, ésta retención no daña al órgano. (30)

El CuON produce altos riesgos si no se cuida la dosis que se aplica, pueden ocurrir signos clínicos de hepatotoxicidad a concentraciones menores de 1000 mg de Cu por kg de MS en hígado cuando fué proporcionado con una dosis de 10 mg de CuON. (66,80)

Según Judson et. al., se puede producir intoxicación con dosis de 20 g de CuON, así como la aplicación de dosis mayores a las recomendadas. (9,30)

La composición de la dieta influye en la efectividad del CuON, los suplementos con altas concentraciones de Mo y sulfuro dietético por arriba de los límites normales disminuyen a la mitad el periodo de protección proporcionado por éste. (66)

La dosis óptima de CuON se deberá determinar por factores dietéticos que afectan la absorción del Cu (66,72). Las dosis óptimas no afectan aún a ovejas susceptibles al Cu. (2,9)

La dosis también puede variar en razas, bajo la influencia de los factores genéticos que afectan la eficiencia de la absorción de Cu. (2,9,66)

El uso del CuON debe cubrir el déficit entre la provisión dietaria y el requerimiento de Cu absorbible con un mínimo riesgo de intoxicación. (9,66)

El tratamiento con agujas con CuON en diferentes especies presenta diferencias en efectividad debido a la anatomía de estas, teniendo en los ovinos una mayor retención que en las otras. (72)

Whitelaw menciona una modificación a la aplicación de las agujas de Cu, que consiste en un cambio a la pistola, al final de esta se coloca una goma más suave además de un incremento en el diámetro de su porción externa, con esto se logra una aplicación más fácil y profunda del producto. (79)

Judson et. al., estudió la aplicación de partículas de hilo de CuON, el cual produce una eficaz retención de Cu en el hígado a dosis de 2.5 g de partículas de CuON en hilo, y no presentan riesgo de toxicidad. (29,30)

I N T O X I C A C I O N C O N C O B R E

G E N E R A L I D A D E S

La intoxicación aguda por Cu es también llamada primaria (7) y envenenamiento por Cu. (28)

La intoxicación secundaria por cobre recibe los siguientes nombres:

Complejo de ictericia toxémica. (7,76)

"Amarillos". (76)

Definición:

En ovinos la intoxicación crónica por Cu es una enfermedad nutricional, cuya principal característica clínica es la hemólisis. (76)

La enfermedad crónica es un envenenamiento acumulativo de largo tiempo, que tarde o temprano se manifiesta o nó, es una enfermedad de hemólisis intravascular causada por un ingreso de Cu a la sangre en cantidades excesivas, hasta entonces retenido en el hígado. (28)

Es una enfermedad que se desarrolla lentamente y se desencadena rápidamente, presenta además de hemólisis, anemia, ictericia y hemoglobinúria, se debe a la acumulación gradual en el hígado de grandes cantidades de Cu, que son liberados a la sangre en un momento dado. (27)

Clasificación:

La intoxicación por cobre puede ser aguda o crónica. (18,49)

Primaria o secundaria. (7)

-La intoxicación aguda o primaria, es poco frecuente y es ocasionada por la ingestión de grandes cantidades de sales de cobre de una sola vez. (7)

-La intoxicación crónica o secundaria es la forma más común y es ocasionada por factores nutricionales. (7,18)

La intoxicación crónica abarca la variedad fitógena; que se caracteriza por la ingestión de cantidades relativamente pequeñas de Cu, pero con excesiva retención de

este por parte del animal, ocasionada por la presencia de plantas específicas que no producen lesión hepática manifiesta, é intoxicación crónica por cobre hepatógena en la que la retención excesiva de Cu depende de la ingestión de plantas que causan lesión al hígado. (7)

En la intoxicación crónica se reconocen tres fases: Pre-hemolítica, hemolítica, y post-hemolítica. (18,22)

El manual Merck presenta la siguiente clasificación:

Intoxicación aguda.

Intoxicación crónica primaria; por consumo grandes cantidades de Cu por periodos prolongados.

Intoxicación crónica secundaria; por factores fitógenos y hepatógenos. (49)

EPIZOOTIOLOGIA

Distribución geográfica en el mundo.

La intoxicación por cobre, aguda o crónica se observa en casi todo el mundo. (49)

La intoxicación crónica es una enfermedad que aparece en ciertas Áreas de suelos naturalmente ricos en el metal. (7,47)

En Australia se han producido envenenamientos crónicos de manera natural por pastos ricos en Cu. (47)

En E.U. la intoxicación crónica ocurre en los estados del oeste de la región intermontañosa. (27)

Distribución geográfica en México.

En México García, E.R.M., y col., describen la ocurrencia de brotes en los estados de Guanajuato (Salamanca), Tlaxcala, Puebla y Distrito Federal (Topilejo). (19)

Especies afectadas.

-La intoxicación aguda solo se ha presentado en ovinos y es poco frecuente. (18)

Según Blood, D.C., et. al., también se presenta en los bovinos, dosis únicas de 20 a 110 mg de Cu por kg de peso corporal producen intoxicación aguda en ovinos y bovinos jóvenes. (7)

-La intoxicación crónica es común en el hombre y los animales. (18)

En comparación con otras especies, los ovinos presentan una mayor predisposición a la intoxicación por Cu. (7,16,18, 22,46,47,49,60,65,76)

El cerdo y el ganado vacuno son también susceptibles. (7,49)

Buck, W.B., et. al., 1976 citado por García, E.R.M. y col., mencionan que además de los corderos, también los becerros son muy susceptibles y que los cerdos y los caballos son resistentes. (19)

En algunos animales la intoxicación crónica por Cu es causada por factores genéticos. (18,47,49,50) Como en la

intoxicación de los perros Bedlington terriers, en la enfermedad de Wilson, (18,49,50) y en la hepatitis crónica en los Doberman pinschers. (49)

Epoca del año.

En Estados Unidos ocurre en la región intermontañosa del oeste, durante el otoño y el invierno. (27)

En México ocurrieron brotes en un periodo de los meses de julio a septiembre, en el estudio reportado por García E.R.M., y col., en 1986. (19)

Transmisión.

Las ovejas transferidas de ciertas regiones montañosas a pasturas agrícolas de residuos de cosechas pueden desarrollar la enfermedad. (27)

Incidencia.

Ocurre a los dos sexos de las ovejas en la edad del destete. (27)

Razas afectadas.

Existen diferencias de susceptibilidad genéticamente determinadas según la raza. (18,33,50,52)

Una variación genética en el metabolismo del Cu entre crías y ovejas y una gran diferencia entre la susceptibilidad de las crías al envenenamiento de Cu ha sido reportada, ésta diferencia ha sido relacionada a las diferentes habilidades de varias crías para retener Cu en el hígado. (33,83,85,87)

Un defecto hereditario lisosomal que afecta el metabolismo del Cu, induciendo daño en el hígado como se indica arriba a sido demostrado en ratones. (23,33)

Algunos factores genéticamente determinados pueden estar involucrados en la excreción biliar del Cu. (50)

Marston y Lee, 1948, reportaron que algunas ovejas merino desarrollan más crisis hemolíticas y sobreviven más que otras razas, como son las ovejas británicas Border leicesters las cuales mueren invariablemente por la crisis. (18,33)

Las razas inglesas desarrollan la enfermedad más comúnmente que otras razas. (27,36)

La susceptibilidad de las razas del norte de Ronaldsay (Inglaterra) al envenenamiento por Cu es demostrable y algunos animales mueren aún con niveles de Cu en suero normales, las razas menos susceptibles en la investigación realizada por Maclachlan y Johnston fueron la Chevoit cross y la North ronaldsay ram. (36)

La raza Welsh mountain presenta mayor concentración de Cu hepático que las razas Scottish blackface y Chevoiot. (5)

Las razas británicas mueren casi siempre a la primera crisis y la recuperación ocurre solo ocasionalmente. (7,17,32) Las cruces de éstas con razas merino son igualmente susceptibles. (7)

Existen también diferencias genéticas sobre la retención de Zn y Cu en el hígado, Schee et. al., llegaron a la conclusión de que la interacción recíproca entre Cu y Zn en la oveja puede ser dependiente de factores genéticos. (62)

Morbilidad.

La intoxicación primaria ocurre en brotes esporádicos. (7)

En intoxicación crónica la morbilidad del rebaño es frecuentemente menor de 5%. (7)

Según Jensen, R. y Swift, B.L. la morbilidad alcanza 20%. (27)

Mortalidad.

Tanto en la intoxicación primaria como en la crónica se aproxima al 100%. (7)

Según el manual Merck en la intoxicación crónica la mortalidad excede al 75%. (49)

Y según Jensen, R. y Swift, B.L., es alta. (10)

En México se presentó un 10% de mortalidad en los hatos afectados. (19)

Curso clínico.

-Intoxicación primaria o aguda: se presenta cuando se inyectan cantidades excesivas de Cu, la respuesta es rápida

y los animales comienzan a morir al día siguiente, alcanzando el máximo de mortalidad 3 días después de la administración. (7)

-Intoxicación crónica: En la fase pre-hemolítica los animales pueden durar desde varias semanas hasta más de un año. (18,27)

En la fase hemolítica los animales pueden morir a las pocas horas o entre el segundo y el cuarto día posterior a la aparición de la hemólisis. (18,27)

Jubb K.B.F. et. al., mencionan que la crisis hemolítica dura de 2 a 6 días. (28)

En México la evolución de la enfermedad fué de 2 a 3 semanas. (19)

ETIOLOGIA

La intoxicación por Cu es causada por un desbalance entre el ingreso de Cu al interior del organismo y la excreción de este, ocasionando la acumulación de Cu en el hígado, este desbalance se puede deber a un incremento de Cu en la dieta o a una disminución de la excreción biliar de éste. (50)

La intoxicación aguda; se presenta en brotes esporádicos que en su mayoría se deben a la administración accidental de grandes cantidades de sales solubles de Cu (7,49), esto es por una sobredosis accidental del Cu (28); contaminación de plantas con fungicidas ricos en Cu (7,49), contaminación del agua potable durante los programas de erradicación de los caracoles (7), la administración excesiva de mezclas minerales que contienen Cu o por raciones formuladas incorrectamente (7,49), los alimentos granulados que contienen 50 ppm y las mezclas minerales con 1400 ppm han causado mortalidad en ovinos. (7)

-En los animales que pastan en campos abonados con sales de Cu usados para corregir deficiencias del metal, ya que la sal de Cu permanece sobre las hojas, estos pastos no deben consumirse hasta pasadas 3 semanas o hasta las lluvias. (7)

-Los purgantes antihelmínticos, la ingestión de 20 a 100 mg de Cu por kg de peso en la oveja y terneros jóvenes provocan la enfermedad (28,43), así como el sulfato de Cu usado como antihelmíntico. (7,28,49)

-Las inyecciones profilácticas de sales de Cu, sean administradas intravenosa o subcutáneamente, pueden provocar la enfermedad si se aplican a dosis excesivas, o por personal no capacitado. (7,18,39,65)

-Los estados de stress también influyen en la presencia de intoxicaciones agudas en ovejas, después de aplicarse un tratamiento con Cu. (65)

-La aplicación de la preparación de dietilamina oxiquinolina sulfonato (DOS), produjo la muerte a ovejas aún a dosis recomendadas, debido a una contaminación bacteriana que ocasionó una necrosis hepatocelular produciéndose una intoxicación aguda. (45)

-Los alimentos granulados que contiene 50 ppm de Cu y las mezclas minerales con 1,400 ppm de Cu han causado mortalidad en ovinos. (7)

La intoxicación crónica; se ha observado en ovinos por un exceso de Cu dietético en ovinos sometidos a ingresos diarios de 3.5 mg de Cu por kg de PV. (7,16,43)

-Así como los pastos que contienen de 15 a 20 ppm MS de Cu dan origen a ésta. (7,43)

-Tait, R. et. al. (1971), citados por Blood, D.C., produjeron mortalidad, en corderos, al alimentarlos con una ración concentrada de 27 ppm administrada durante 16 semanas. (7)

-Las concentraciones de Cu son tóxicas cuando aumentan 10 veces las exigencias mínimas, que según el manual Merk son de 5 ppm de la dieta en MS, como el ingerir alimentos granulados con 50 ppm de Cu. (43)

-Existen otros factores causantes de intoxicación crónica; consumo alto de Cu y normal de Mo, consumo bajo de Mo con normales o altos de Cu y consumo de plantas que contienen hepatotoxinas. (18,76)

-La intoxicación ocasionada por el alto consumo de Cu, junto con una ingestión normal de Mo, puede presentarse si las ovejas consumen pastos naturales que tengan concentraciones de entre 30 y 40 mg de Cu, y sean ingeridos diariamente. (76,77) En algunas plantas se llegan a encontrar concentraciones de hasta 50 a 60 ppm. (19)

-Ocurre también al pastorear forrajes contaminados con pesticidas que contengan compuestos de Cu, o en los cuales sea utilizado el sulfato de Cu como fertilizante. (18,19, 27)

-Por administración de semillas de granos tratados con fungicidas ricos en Cu. (7)

-En el control de caracoles. (18,77)

-Se han informado casos en ovejas y corderos estabulados, que reciben grandes cantidades de concentrados que pueden contener hasta 40 ppm de Cu o más cuando han sido preparados en contacto con sales de Cu. (47,76,77)

-Se ha presentado en ovejas que reciben un suplemento mineral con Cu y son tratadas con una sobre dosis de un vermífugo. (77)

-Así como cuando se suplementa con mezclas específicamente preparadas para otras especies como cerdos y bovinos. (7,18)

-Batey, T. et. al. (1972) citado por Blood, D.C. et. al., menciona que la aplicación de heces de cerdo como abono pueden contaminar los pastos y el suelo con Cu, si los cerdos han sido alimentados con altas raciones con Cu, esto puede ocasionar problemas solo que los animales pasten poco después de aplicado el abono y las plantas estén por lo tanto físicamente contaminadas o cuando son usadas grandes cantidades durante largo tiempo. (7)

-Existe un registro de mortalidad en ovejas alimentadas con heno de pastura tratada con abono de cerdo abundante en Cu, este heno contenía 42 ppm de Cu. (7,45)

Bull, 1951 describió el problema al estudiar praderas contaminadas con polvo de minas de Cu cercanas y centros metalúrgicos. (18,27,77)

-También cuando los pastos se han contaminado con humos de fundidoras o por goteo de lluvia y que escurre por cables de alta tensión fabricados con Cu que han estado sujetos a corrosión. (7)

-El empleo incorrecto de soluciones de Cu. (76)

-El uso de medicamentos con Cu. (27)

-El consumo bajo de Mo con normal o alto de Cu se presenta en pastizales naturales que contienen bajas concentraciones de Mo (0.1 - 0.2 ppm) y azufre. (76)

-Una relación Cu:Mo de 10:1 puede ser tóxica. (16)

-Buck, W.B., et. al., 1976, citado por García, E.R.M. et. al., mencionan que al perderse la relación Cu:Mo 1:6 se observarán los signos clínicos que identifican a la toxicosis cúprica. (19)

-Así como si el contenido de Cu de la materia seca de la hierba es de 10 - 20 mg/kg y con niveles bajos de Mo. (22,47)

-Aparece también por causa de un exeso de Cu cuya fuente es fitógena, que da lugar a concentraciones elevadas de este en el hígado, como es el caso de intoxicaciones posteriores al consumo de plantas como el trebol subterráneo (*Trifolium subterraneum*) que contiene niveles bajos de Mo. (7,18,27,49)

-Se han presentado casos por consumo de concentrados con niveles pobres en Mo. (18,76)

Alimentos concentrados con 20 ppm de Cu son peligrosos para corderos alimentados artificialmente en los establos y si el Mo es bajo 8-11 ppm producen toxicidad. (7)

Cuando en la mezcla de minerales y vitaminas se incluye Cu y no Mo, piensos completos para ovejas conteniendo solamente 25 ppm de Cu pueden provocar intoxicación por Cu. (76)

-Intoxicación ocasionada por plantas hepatotóxicas. (7, 18,19,28,49,63,76,77)

La intoxicación crónica por consumo de plantas que contienen hepatotoxinas se presentan por los alcaloides pirrolizidínicos que dañan a las células hepáticas y pueden causar la muerte, cuando el daño es menos severo las células sobrevivientes parecen tener más tendencia al consumo de Cu. (18,49,63,73,76,78) Esta forma de la enfermedad es común por el consumo de la planta *Heliotropun europaeum* (7,19,27,76), esta además de alcaloides hepatotóxicos, también contiene heliotrina y lasiocarpina ocasionando la enfermedad conocida como ictericia toxémica o Amarillos. (7,76) Este tipo de complicación se ha visto también en casos de seneciosis y lupinosis. (18,49,73,78)

Senecio jacobaea es una planta que contiene alcaloides pirrolizidínicos y puede provocar la intoxicación aún con dietas que contengan Mo. (73,78)

Otro ejemplo de planta hepatotóxica es la *Echium plantagineum* que causa envenenamiento por Cu en Australia, principalmente en primavera y verano (27,63), y el *orchurus* (*Dactylis glomerulata*). (19)

-Existen otros factores que pueden provocar intoxicación crónica por Cu, como es una dieta rica en calcio, este estimula la aparición de la enfermedad quizá al crear carencia secundaria de zinc, según Suttle y Mills, citados por Blood, D.C. y col.. (7) El Cu y el Zn compiten por los sitios de unión en la misma molécula en el hígado. (61) La retención de Cu en el hígado está influenciada por los niveles de Zn en la dieta. (10,60,61,62)

En un estudio realizado por Cordoba U.C.A., en México se encontró en los suelos estudiados un promedio más elevado del adecuado de Ca (4059 ppm), al igual que el forraje (1.65%) y en los niveles serológicos de Ca total en promedio fué de 24 mg/100 ml, el Cu obtuvo niveles también superiores en suelo, fueron de 5.3 ppm, en ensilado 6.8 ppm y 3.9 ppm en paja y en el suero un promedio de 0.18 mg/100ml (normal 0.09 - 0.14 mg/100ml. (12)

-Los ionóforos que son usados como estimulantes del crecimiento en ovejas, provocan un efecto de acumulación de Cu e intoxicación en éstas. Los estudios realizados por Ryssen indican que estos pueden alterar la distribución de minerales en los rumiantes, ovejas con crisis hemolíticas que fueron suplementadas con dietas con ionóforos, tuvieron altas concentraciones de Cu en hígado. (59)

La interacción de ionóforos en el tracto digestivo no está entendida, sin embargo estos pueden alterar la absorción, transporte y distribución de Cu en los tejidos así como revalidar muchos minerales en el cuerpo, la alimentación con ionóforos puede incrementar la cantidad de minerales en tejidos y sangre, Starnes et. al. (1984),

reportaron que lasalocid y monensina sódica, incrementaron los niveles de Cu en suero, aunque otros, autores no observaron esto. Elsasser's, (1984) indicó un incremento en la concentración de Cu en hígado por el consumo de monensina en ovejas, corderos suplementados con estas presentaron una mayor destrucción del hígado en la fase prehemolítica y en las crisis hemolíticas. (59)

-En el caso de ovejas libres de fauna ruminal, como son los protozoos ciliados los cuales disminuyen la acumulación hepática de Cu dietético, se puede predisponer a crisis hemolíticas, inducidas por stress con niveles de 1000 mcg por kg de materia seca de Cu en hígado. (26)

-El material de desecho de aves de corral usado para suplementar las raciones ovinas puede ser una fuente de niveles tóxicos de Cu. (49)

En México los brotes que se presentaron, descritos por García, E.R.M., et. al., la fuente de Cu fué el alimento concentrado, que contenía excretas de gallinas ponedoras, como parte de sus ingredientes, con 478 ppm de Cu. (19)

-La vitamina A contribuye a aumentar la retención hepática del Cu. (77)

-Norrish, 1974 citado por Bonner, y col., mencionan que en las tierras ricas en óxido de manganeso el comportamiento del Cu, tiende a elevarse ó aumentar su concentración. (12)

P A T O G E N I A

El cobre es un elemento que forma parte de varias enzimas esenciales en el funcionamiento biológico de los mamíferos, es un elemento bivalente por lo que puede interactuar con otros que contengan una configuración electrónica igual o similar, esto puede ocurrir en el sitio de absorción, del metabolismo y de excreción, lo que implica que el Cu de la ración de un animal depende de la concentración relativa de los otros elementos interactuantes. (18,49,50,76) Un ejemplo de estos son los niveles bajos de molibdeno o sulfato en la dieta. (11,49,76)

Los ovinos son especiales por la forma en que manipulan el Cu metabólicamente, pues no logran fácilmente incrementar la absorción, pero resulta más difícil la excreción biliar del Cu anormalmente alta, por lo que es patente la tendencia a la acumulación del Cu en el cuerpo de los ovinos. (7,49,50)

Intoxicación aguda:

Las sales solubles de Cu en concentraciones elevadas, son coagulantes de las proteínas, la ingestión de grandes cantidades produce irritación intensa de la mucosa del aparato digestivo y choque profundo, si el animal sobrevive tiempo suficiente aparece hemólisis intravascular grave, las primeras muertes parecen deberse a insuficiencia hepática grave y las últimas a insuficiencia renal por necrosis tubular. (7)

Intoxicación crónica:**-Fase pre-hemolítica:**

Dura de semanas hasta más de un año, según Jensen, R. y Swift, B.L., de 30 a 100 días, el cobre se acumula en el hígado (7,18,22,27,49,60), y el riñón provocando cambios histopatológicos e histoquímicos en estos órganos. (7,18,22,28,60) además de otros órganos como es la mucosa intestinal. (60)

Los cambios ultraestructurales en el hígado se asocian con un incremento en la concentración de sorbitol dehidrogenasa, arginasa y glutamato hidrogenasa en plasma. (7,18,22, 28,49,76)

El Cu en el hígado se encuentra unido a proteínas en el citosol hepático. (34,50,57,60,61)

En el estudio realizado por Saylor y Leach, la fracción subcelular del hígado que tuvo la proporción más alta de Cu fué la fracción debris, aún con dietas bajas en Cu en ovejas y en recién nacidos, la mayor proporción de Cu estuvo asociada a la fracción citosol (30,60).

La excreción biliar del Cu, según Evans, citado por Seaman; se realiza por secuestro de proteínas ligadas al mismo, a través de los lisosomas. Más de la mitad del Cu en ovejas adultas está asociado con la fracción metalotionina, que es una proteína de bajo peso molecular, al aumentar el consumo de Cu este se concentra además en la fracción proteica de alto peso molecular del hígado, ya que la síntesis de metalotioneina se mantiene limitada y no se incrementa. (61) Esta capacidad limitada para sintetizar metalotionina puede explicar parcialmente la susceptibilidad de los ovinos a la intoxicación por Cu debido a que hay menos metalotionina unida al Cu y disponible para ser secuestrada por los lisosomas. (23,42,60,61)

Cuando la capacidad de las proteínas de alto peso molecular es rebasado, el exceso de Cu se une a pequeños péptidos y proteínas (ausentes en ovejas normales o deficientes en Cu), que son de bajo peso molecular.

Esta proteína extra fué explicada como un mecanismo específico de quelación de Cu inducido por altas concentraciones de éste o por una derivación de la proteína presente en el hígado, la cual es modificada por condiciones asociadas a lesiones patológicas por intoxicación con Cu. (61)

Los lisosomas están involucrados con el almacenamiento de Cu en el hígado, el sistema lisosomal de la célula es el último que acumula Cu en niveles tóxicos en el citosol, este

Cu puede ser alcanzado atravez de pinocitosis o autofagia por el sistema lisosomal de los hepatocitos. (34)

En las fases iniciales de la intoxicación por Cu y durante la fase prehemolítica, se ha encontrado un incremento en el número de lisosomas del hígado, posteriormente se hacen más densos por el aumento de la concentración de Cu y la sedimentación de las fracciones pesadas de la mitocondria y el núcleo. (22,33,34,57)

Evans, et. al., citados por Russanov y col., mencionan que en los fetos de las ovejas la concentración del Cu es más alta en la fracción nuclear, mientras que en los fetos de otros mamíferos es localizada principalmente en la mitocondria. (57)

En los estudios realizados por Russanov et. al., referentes a la influencia de las hormonas sobre el Cu en el hígado, se encontró que cambios hormonales en las ovejas, como son estados de gestación o esterilidad, afectan la distribución del Cu en las células, aunque un amplio rango de concentraciones de Cu se encontró en los núcleos, por otro lado hubo más concentración de Cu en la fracción nuclear en ovejas estériles que en gestantes, donde después de 14 a 16 semanas del embarazo el nivel de Cu en el hígado del feto es más alto que en la oveja. (57)

Los lisosomas aumentan más en número que en volumen en la prehemólisis y los lisosomas largos son una característica de los hígados de ovejas sacrificadas durante la hemólisis. (22) El secuestro del Cu en los lisosomas protege a las células de los efectos tóxicos del metal (22,23,34), además son responsables del mantenimiento de una concentración constante de Cu en el citosol de las células del hígado. (33,34)

La ruptura lisosomal puede ocurrir por la oxidación catalítica de los lípidos de la membrana lisosomal, la peroxidación lipídica resultante es iniciada por la acción directa del Cu con el oxígeno formandose un radical ión libre que daña la membrana lisosomal, esto es significativo

ya que durante la hemólisis las ovejas están hipóxicas y en stress oxidativo, lo que labiliza los lisosomas resultando la liberación intracelular. (22,23,50)

-Fase hemolítica:

Tiene una duración de dos a seis días, (22,28) otros autores mencionan que los animales pueden morir a las pocas horas o entre el segundo y cuarto día posterior a la crisis hemolítica. (18,27)

El incremento de la actividad de enzimas lisosomales libres en la hemólisis, está en concordancia con el concepto de que quizás estos estallen, las células dañadas pero aún viables, sufren un desprendimiento subsecuente de enzimas hidrolíticas en el citosol causando muerte a las células. (22,33,34)

En el primer día de la hemólisis el número de los lisosomas disminuye, es posible que por el peso de los lisosomas su producción sea escasa. (33,34)

En animales muertos durante la hemólisis la densidad numérica de lisosomas está reducida, así como su producción. La necrosis del paquete de hepatocitos con lisosomas electrodensos, se puede deber a la acumulación de cantidades tóxicas de Cu en el citosol. (33)

Cuando se alcanzan valores hepáticos máximos, hasta de 1000 pp, en MS de Cu o superiores (76), el Cu se moviliza desde el hígado al plasma y luego a los eritrocitos, originando hemólisis intravascular aguda (18,27,50,76) y en consecuencia el nivel de Cu sanguíneo se eleva hasta 10 veces. (27)

El mecanismo por el cual el Cu hepático es liberado no se conoce por completo, se considera que la desencadenan diversos estados de alarma como; desnutrición, fatiga, traslados y lactancia. (7,26,27,49,50)

Tampoco está claro el mecanismo involucrado en la captación de Cu por parte de los glóbulos rojos y su posterior lisis, se ha sugerido que se requieren niveles elevados de

Cu sanguíneo durante 24 - 48 horas para causar hemólisis. (7,18,27,49)

Nederbragh et al., sugieren las siguientes etapas de la hemólisis, los niveles elevados de Cu sanguíneo dañan a los eritrocitos, produciéndose metahemoglobina y formando corpúsculos de Heinz, con la subsecuente hemólisis. Además describen tres mecanismos alternativos de la hemólisis; primero disminución de la "deformabilidad" de las células rojas por la formación de corpúsculos de Heinz, segundo cambios químicos y/o mecánicos en las membranas de las células rojas debido a los corpúsculos de Heinz y tercero, daño oxidativo directo a la membrana de las células rojas. (50) La formación de corpúsculos de Heinz ocasiona peroxidación lipídica en la membrana del eritrocito llevándola a su ruptura. (18,50)

La crisis hemolítica presenta hemoglobinuria, hemoglobinemia e ictericia (7,18,27,28,49,76), desencadena una enfermedad aguda con muerte rápida que se atribuye a anemia aguda y nefrosis hemoglobinúrica. (7,27)

En el caso de la intoxicación hepatógena el *Heliotropium europeum* contiene alcaloides hepatotóxicos y la ingestión continua produce lesión hepática, ocasionando que se acumule de modo continuo el Cu proveniente del alimento consumido. (7,27,78)

Las ovejas que cosumen *heliotropium europeum*, que es una planta contenedora de alcaloides pirrolizidínicos (PA), en Australia tienen altas concentraciones de Cu en el hígado y pueden morir por una crisis hemolítica. (78)

Así mismo el consumo de de estas plantas producen cambios morfológicos y bioquímicos en las células hepáticas sin alteración manifiesta de las funciones del hígado, se advierte afinidad creciente del Cu y cantidades anormales de éste se acumulan en el hígado con riesgo de crisis hemolíticas si por otra parte el consumo de Cu permanece normal, la lesión hepática progresa hasta que el animal llega a padecer una hepatitis tóxica simple. (7)

En el rumen el molibdeno y el sulfato inorgánico pueden formar tiomolibdato formando complejos de tiomolibdato de Cu, el cual no es absorbible, esto influye sobre la disponibilidad de Cu, condicionando el desarrollo de intoxicación o deficiencias. (7,18,21,42,43,69,76)

Uno de los factores responsables de la intoxicación crónica es el consumo bajo de Mo con niveles normales o altos de Cu, que forman en el rumen menor cantidad de complejos de tiomolibdato de Cu, aumentando con esto el Cu disponible para la absorción, produciendo la intoxicación crónica. (18,42,43)

El Zn favorece la unión del Cu con la metalotionina, al incrementar el contenido del primero en la dieta, aumenta el contenido del Cu en la fracción metalotionina (61). el Cu y el Zn compiten por los sitios de unión en la misma molécula en el hígado, en las ovejas deficientes de Zn el Cu está ausente de la metalotionina. (60,61)

La retención de Cu en el hígado está influenciada por los niveles de Zn en la dieta. (10,60,61)

Otro factor que influye en el metabolismo del Cu es la fauna ruminal, Ivan et. al., realizaron un estudio sobre los protozoos ciliados de rumen. (26,50) Estos juegan un papel importante en la prevención de intoxicación crónica por Cu en las ovejas, a través de la disminución de la acumulación hepática de Cu dietético, esto ocurre al unir el Cu a proteínas solubles con los que se disminuye su absorción. Niveles de Cu en el hígado de 1000 mcg/kg de materia seca predispone a crisis hemolíticas inducidas por stress, esto en ovejas libres de fauna ruminal. (26)

Los protozoos ciliados incrementan la ruptura de proteínas dietéticas en el rumen, con lo que disminuye la producción de sulfide a través del metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre, el Cu es unido al sulfide quedando indisponible para la absorción y utilización, esto puede involucrar al Fe, Zn y otros minerales catiónicos bivalentes,

por lo que la utilización del Cu asociado a protozoas disminuye entre 38 y 50%. (26)

Según Jensen R. y Swift, la muerte se debe a hipoxia y shock probablemente, otros autores la atribuyen a insuficiencia hepática severa y los que sobreviven pueden morir de insuficiencia renal aguda. (7,27,76)

Howell, J.Mc., et. al. (1974) observaron durante y después de la crisis hemolítica la formación de metahemoglobinemia y lesiones degenerativas en la sustancia blanca del cerebro, así como trastornos celulares de las membranas y aumento de estado oxidativo de la oveja. (7)

El cobre puede atravesar la placenta y acumularse en el feto. (27)

El Cu acumulado puede ocasionar crisis hemolíticas después de haber cesado la ingestión de este, por lo que ocurren ataques de hemólisis en las ovejas que sobreviven a las crisis. (7)

Se ha demostrado en ovejas recuperadas a la intoxicación crónica con Cu eritrocitos positivos a la prueba de Coombs, estos cambios son el resultado aparente de auto sensibilización por el estroma de las células rojas circulantes y no un mecanismo patogénico primario, esta hipótesis se basa en que se encuentran más del 15% de los eritrocitos con cuerpos de Heinz durante las crisis hemolíticas de las ovejas intoxicadas, estos valores se encuentran en el rango de anemias hemolíticas de otros animales por otras causas. (28)

CUADRO CLINICO

Intoxicación aguda:

Primero se presenta una gastroenteritis grave, con dolor abdominal, diarrea y vómito intenso, las heces y el vómito tienen mucho moco y son de color azul verdoso característico. (7, 19,49)

Jubb y Kenedy mencionan que el envenenamiento por Cu se distingue por el pasaje verde brillante de las heces fluidas, acompañado por shock y convulsiones. (28)

Hay anorexia y deshidratación (49), choque grave con hipotermia y aumento de la frecuencia cardiaca, seguido de colapso y muerte en un termino de 24 horas. (7)

Si el animal sobrevive pueden desarrollarse hemólisis y hemoglobinúria después de tres días. (49)

Aparecen además disenteria e ictericia. (7)

Blood, D.C. y col. mencionan una enfermedad subclínica experimental ya que al administrar a corderos grandes dosis de Cu se observó lo siguiente: ligera pérdida de peso, cuando el ingreso del metal fue de 27 gr M.S. en la dieta y una notable pérdida de peso cuando fue de 41 microgramos por g, sin presentarse enfermedad clínica alguna, este trabajo lo llevo a cabo Mylrea, P.J. y Byrne D.T. en 1974. (7)

Intoxicación crónica:

En este caso se reconocen tres fases: pre-hemolítica, hemolítica y post-hemolítica. (18,22,27)

- La fase pre-hemolítica es asintomática y puede durar de varias semanas hasta más de un año. (18,27,49). En esta etapa el Cu se acumula primero en el hígado y riñón provocándoles cambios histopatológicos e histoquímicos. (18,22, 27)

- En la fase hemolítica se desarrollan signos clínicos que se asocian con la aparición súbita de hemólisis en el inicio de la denominada crisis hemolítica. (18) Se caracteriza por: apatía, depresión general, inapetencia, disnea,

polidipsia, membranas mucosas de color café, heces de consistencia blanda y orina café rojiza, incluso café negrusca, García, E.R.M. y Rosiles, M.R. 1986 la describen de color "vino tinto" (7,18,19,37,49), no hay trastornos de la función del aparato digestivo. (7,49)

En estados posteriores las mucosas se observan amarillentas o ictericas. (15,18,19,27)

Durante la crisis hemolítica existe; hemoglobinemia, metahemoglobinemia, hemoglobinuria e ictericia. (7,16,18,49)

Los animales pueden morir a las pocas horas o entre el segundo y cuarto día posterior a la aparición de la hemólisis, otros autores mencionan que ocurre en las siguientes 48 horas. (17,18,19,27)

Algunos animales sobreviven y pasan a la fase post-hemolítica, posteriormente desarrollan nuevas crisis hemolíticas y mueren. (18,27)

En los animales que mueren durante o poco tiempo después de la crisis hemolítica hay daño hepático y renal severo. (18,28,49) El daño renal consiste en una isquemia que ocasiona una fibrosis intersticial. (28)

- Durante la fase post-hemolítica las membranas mucosas se observan pálidas, posteriormente su color y el de la orina vuelven a la normalidad y el animal recupera el apetito. (18).

Con el desarrollo de crisis hemolíticas subsecuentes, los ovinos enferman en forma aguda presentando signos clínicos similares a los observados durante la primera fase hemolítica. (18,27)

QUIMICA CLINICA

Fase prehemolítica:

Existen discrepancias respecto al momento en que aumenta el Cu sanguíneo, pues durante este periodo el exeso de mineral es rápidamente removido de la sangre, por lo que su detección depende de la frecuencia con que se realice el muestreo. (7,18)

Se observa hipocupremia solo 1-2 días previos a la hemólisis. (18,22)

Por lo que en la fase prehemolítica que dura de semanas hasta un año el nivel de Cu sanguíneo se mantiene en su valor normal de 0.1 a 0.2 mg/dl. (27)

El hematocrito, hemoglobina total y número de eritrocitos a partir de los 7-10 días previos a la hemólisis se incrementan, esto es ocasionado por el aumento del número de glóbulos rojos y disminución en el volumen sanguíneo por la deshidratación según Ishmael y col. (1972), citados por Fuentealba. (18)

También en este periodo pre-hemolítico existen leves fluctuaciones en los valores leucocitarios. (18)

Se ha observado experimentalmente que varias semanas previas a la hemólisis, al aumentar los niveles de Cu aumenta la actividad de enzimas séricas, tales como dehidrogenasa láctica y transaminasa glutámico oxalacética, (7,18,28,49, 76) que aumenta hasta 880 unidades SF por ml desde seis semanas antes de aparecer signos. (7)

Enzimas hepáticas específicas como; arginasa, sorbitol dehidrogenasa y glutamato dehidrogenasa, aumentan inmediatamente antes de la crisis y/o durante ésta, además del aumento de los niveles de transaminasa glutámico pirúvica (18,28,49,70), y la creatina kinasa (27)

La biopsia de hígado constituye una técnica de diagnóstico adecuada ya que descubre la intoxicación crónica por Cu. En muestras a la autopsia de hígado se deben preferir las del lóbulo caudal de este órgano ya que es aquí donde se

concentra de preferencia el Cu según Hogan, K.B. et.al., (1971), citado por Blood, D.C. y col. (7)

Los valores hepáticos normales de Cu de 100 a 500 ppm de M.S. se elevan a 1000-3000 ppm en las etapas tardías de la intoxicación crónica, poseen valor diagnóstico, los valores hepáticos superiores a 500 ppm y valores renales de más de 80-100 ppm M.S.. (7,27)

Buckey y Tait mencionan que corderos con una concentración de Cu en hígado de 1130 mcg por g de M.S. son más susceptibles a crisis hemolíticas. (10)

Después de una dosis masiva de Cu, es importante incluir riñón entre las muestras sometidas a valoración de Cu, ya que los niveles de este pueden ser altos (más de 25 ppm M.S.) y en el hígado las concentraciones del metal no se elevan hasta varios días después de la ingestión. (7)

Fase hemolítica:

En esta etapa el aumento de Cu plasmático precede al de leucocitos y eritrocitos (17,18,28), y se acompaña además de un aumento acentuado en la creatinina fosfoquinasa sérica, como se indica en la siguiente tabla:

Cambios en la sangre de las ovejas durante la crisis hemolítica de la intoxicación crónica por Cu.¹

Ovejas	Cu en sangre (mg/litro)	TGO en suero ² (u.i./litro)	CPK en suero ³ (u.i./litro)
33	7.98	5,975	14,160
37	7.20	23,725	41,000
Dorset	3.70	8,580	23,350
Normales	7.12	0-140	0-125

1 Según Thompson y Todd, 1974.

2 Aspártico aminotransferasa

3 Creatinina fosfoquinasa

Tomado de Underwood E.J. (76)

Los niveles de ceruloplasmina se incrementan de dos a tres veces de lo normal, la urea sanguínea en paralelo con la bilirrubina se incrementan también durante la crisis y posteriormente disminuyen de manera drástica en los sobrevivientes sin retornar a valores normales. (28)

Todd y Thompson (1963), citados por Buckley y Tait encontraron altos niveles de urea en sangre de ovejas muertas durante una crisis hemolítica, sin embargo en el trabajo realizado por ellos, esto no ocurre. (10)

Los valores del Cu en sangre completa o plasma son de 0.06 a 1.5 microgramos de Cu/ml, con una elevada proporción entre 0.8 y 1.5 microgramos/ml. (76)

El Cu de las células rojas aumenta de 15 a 20 veces y el Cu plasmático se incrementa de tres a seis veces, el total de Cu en sangre aumenta hasta 10 veces lo normal según Jubb K.V.F. et.al. (28)

Según Blood, D.C. y col. los valores sanguíneos de Cu suelen ser de 500 a 2000 microgramos por 100 ml, si los comparamos con los 100 microgramos en animales sanos. (7)

Se observa depleción de glutatión reducido, formación de metahemoglobina y presencia de cuerpos de Heinz. (18,28,49)

Se produce rápida reducción en el hematocrito, hemoglobina total y número de glóbulos rojos, indicando que el 50 a 75% de estos hán sido lisados. (18,49)

El hematocrito tiene valores de 40 a 10 por 100 en 48 horas. (7)

La cuenta de eritrocítica desminuye drásticamente a $2 \times 10^{12}/l$ o menos. (28)

En frotis sanguíneos obtenidos durante o inmediatamente después de un episodio hemolítico, se ha observado fragmentación de glóbulos rojos, anisocitosis, poiquilocitosis, policromasia, cuerpos de Howell Jolly y ocasionalmente normoblastos. Los cuerpos de Heinz se detectan en hasta un 15% de los eritrocitos. La recuperación de la fase hemolítica está asociada con reticulocitosis. (18,28)

En los casos analizados por García, E.R.M. y Rosiles, M.R., 1986 en México, reportaron los siguientes resultados; "biometría hemática 5.8 g de hemoglobina/100 ml de sangre y 18.6% de hematocrito, que representa anemia hemolítica severa, con la presencia de 12% de normoblastos y 20% de reticulocitos, leucocitosis neutrofilica así como hiperproteínemia". (19)

En esta fase hemolítica, los valores leucocitarios se incrementan de 2 a 3 veces, junto a un aumento en el porcentaje de neutrófilos, esto último puede deberse a un estímulo proveniente de las células hepáticas dañadas. (18,28)

Durante la crisis hemolítica los niveles de Cu en el hígado de corderos muertos fué de 394 mcg por g de hígado fresco o 1300 mcg por g de materia seca. (10)

Por medio del examen de las materias fecales se pueden encontrar cantidades de 8000 a 10000 ppm de Cu. (7)

Los exámenes de orina muestran una hemoglobinuria severa, la enzima aspartato amino transferasa (TGO), registra niveles muy elevados de 410 UI. (19)

Etapa post-hemolítica:

Durante esta etapa la hemoglobina total y el número de glóbulos rojos aumenta gradualmente, pero luego disminuyen, desarrollándose así nuevas crisis hemolíticas. (18)

De manera típica aumenta el hematocrito hasta un 60% o más en las horas que preceden a la crisis hemolítica, presumiblemente por deshidratación. (28)

Todd y Thompson (1963) citado por Buckley y Tait encontraron un incremento en la hemoglobina y el hematocrito de 7 a 10 días después de una crisis hemolítica, esto ocasionado por la acumulación de Cu en hígado, según sus estudios. (10)

La hemoglobina disminuye de los niveles normales de 100 a 110 g/l hasta 40 a 50 g/l en los sobrevivientes. (28)

Se ha informado que en animales que sobreviven a una crisis hemolítica, la actividad de las enzimas baja después

de la hemólisis y aumenta nuevamente antes o durante las hemólisis subsecuentes. (18)

Una enzima que se altera durante las crisis hemolíticas es la dietil succinato carboxyl esterasa, la cual se puede detectar en plasma, esta enzima es específica del hígado y un indicador más preciso de daño en este, se puede detectar aún antes que otras enzimas específicas del hígado como son la aminotrasferasa y la sorbitol dehidrogenasa. (32)

ANATOMIA PATOLOGICA

LESIONES MACROSCOPICAS

Intoxicación aguda: En ésta se observa: gastroenteritis grave con erosión y ulceración sobre todo en el abomaso, este órgano se puede romper. (28,49)

En caso de ocurrir hemólisis intravascular, se observan las lesiones características de la fase hemolítica de la intoxicación crónica (7), que se mencionan posteriormente.

En los animales que sobreviven más de 24 hrs se desarrolla ictericia. (49)

Intoxicación crónica: - Fase pre-hemolítica; en esta fase no se han observado lesiones macroscópicas en ovinos sacrificados durante este periodo. (18)

- Fase hemolítica; durante esta la mayoría de los tejidos están ictericos. (19,27)

Se describe aumento del tamaño del hígado, el cual presenta consistencia friable (7,37,49) o amarillo solamente (7,19), y con bordes redondeados. (19)

La vesícula biliar se encuentra plétora. (19)

Los riñones se observan aumentados de tamaño, de color rojo oscuro, a café rojizo, de color metálico de arma de fuego y según Jensen y col.; son de color negro. (18,19,27,37)

Blood, C.D. y col; los describen como tumefactos de color bronceado, el manual Merck de color gris metálico y orina de color "vino oporto" (47,49)

El bazo se encuentra aumentado de tamaño y su consistencia es friable, con bordes redondeados (7,18,19,49), el parénquima está obscuro, de color pardo y negro. (19,27,49)

La sangre está adelgazada. (10)

Algunos casos muestran gastroenteritis. (27)

-Fase post-hemolítica; durante esta se observa coloración pálida del hígado y ausencia de lesiones macroscópicas. (18)

Los riñones pueden aparecer normales o tumefactos, de color café oscuro o negros. (18,22)

LESIONES HISTOPATOLÓGICAS

-Fase pre-hemolítica; según Ishmael y col. (1971), citados por Fuentealba, esta fase se caracteriza por tumefacción turbia y necrosis de algunos hepatocitos, hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer, cuya intensidad depende de la cantidad de Cu dada en la ración. (18)

-Fase hemolítica; los principales cambios observados en el hígado durante esta son: áreas focales de necrosis de las células hepáticas (18,22,28,33,34) y acumulación de pigmento biliar en los canaliculos biliares, así como depósitos de hemosiderina (7,18), se observa despigmentación grasa centrilobular y necrosis con hiperplasia de los conductos biliares. (18,27)

Se ha informado de la presencia de gránulos intracitoplasmáticos teñidos positivamente para Cu en los hepatocitos en cortes de hígado, células de Kupffer, y macrófagos de las triadas portales, se ha demostrado que estos gránulos son lisosomas. (18,19)

Al aumentar el Cu en la ración hay un aumento en el número de hepatocitos que sufren degeneración y necrosis; además aumento de tamaño de los lisosomas de todos los hepatocitos. (18,21,22,33,34,68)

En las muestras analizadas de casos en México por García E.R.M. y col.; se encontró pigmento hemático, necrosis y colangiectasis hepática. (19)

En el riñón se ha observado aumento de la eosinofilia, el Cu parece dañar tres sitios de los tejidos del riñón; el epitelio tubular, la lámina basal glomerular y vasos capilares sanguíneos. (83) Degeneración, vacuolización,

necrosis y descamación del epitelio tubular (18,19,21,26), sobretodo a nivel de los túbulos contorneados proximales (17,21,27), las células epiteliales contienen gránulos eosinofílicos refráctiles de tamaño variable, los que se tiñen posiblemente por Cu y Fe. (18)

Algunos túbulos renales se observan marcadamente dilatados y contienen cilindros hialinos. (7,18,21)

La degeneración y necrosis de las células de los túbulos renales se deben a la combinación de hemoglobina e hipercupremia (18,49), además de que la cápsula de Bowman está engrosada. (27)

Las células de los túbulos corticales mostraron degeneración y necrosis así como un incremento en microcuerpos y retículo endoplásmico rugoso, se observa también un incremento en el número de lisosomas largos en las células de los túbulos corticales. (21)

En el bazo existe necrosis intrafolicular y se observan eritrocitos fragmentados y hemosiderina dentro de las células fagocíticas de la pulpa roja y áreas perifoliculares. (7,18)

A nivel de cerebro y médula espinal, ocurre espongirosis. (18)

Generatne y col. (1980), observaron algunos cambios ultraestructurales en músculos, como tumefacción vacuolización, formación de membranas mitocondriales, degeneración de las miofibrillas y separación entre los sarcómeros. (18,22)

-Fase post-hemolítica; en los ovinos muertos durante ésta se encuentran grandes cantidades de pigmento biliar en los canaliculos, aumento de la actividad fibroblástica en las triadas portales y proliferación de ductos biliares según Gopinath y Howell (1975), citados por Fuentealba. (18)

A nivel renal, se detecta aumento del tejido fibroso intersticial, además de las lesiones observadas durante la fase hemolítica. (17,28)

La función renal mejora con el tiempo, a pesar de que cuando cesa la hemólisis aún existen evidencias histopatológicas de daño renal, lo cual indica que los nefrones sanos o ligeramente dañados son capaces de suplir funcionalmente a aquellos irreversiblemente afectados según Goonerath y Howell (1983). (18)

D I A G N O S T I C O

Se realiza con base en: la historia clínica, signos, lesiones, hallazgos a la necropsia y el laboratorio clínico. (7,19,27)

Anémia, ictericia, orina café y temperatura normal son signos indicativos. (27)

La historia de consumo de forrajes posiblemente contaminados o la presencia de plantas hepatotóxicas son sugestivos de la enfermedad. (27)

A la necropsia, los cambios en el hígado y bazo dan evidencias adicionales, así como el análisis de los tejidos y del contenido del aparato digestivo. (27)

El contenido de Cu en la corteza del hígado da un mayor criterio de diagnóstico para envenenamiento por Cu, según Ryssen. (59)

El contenido digestivo de color azul verdoso es indicativo. (49)

Es necesario determinar la concentración de Cu en los tejidos para poder eliminar otras causas de trastornos hemolíticos. (7)

Niveles de Cu de 1-2 mg/dl en la sangre y/o 1000 a 3000 ppm de MS de Cu en hígado confirman el diagnóstico. (7,27)

Goldfisher, S., 1967; e Ishmael y col. 1972, citados por García, E.R.M., y col., mencionan que niveles de Cu de 1.5 ppm en sangre, y más de 150 ppm en hígado y 15 ppm en riñón son compatibles con el diagnóstico. (19)

Niveles en el riñón de 15 ppm peso húmedo, niveles sanguíneos de entre 5 y 20 mcg/ml en comparación con los normales de alrededor de 1 mcg/ml y en el hígado de más de 150 ppm peso húmedo también confirman el diagnóstico. (7)

Diagnósticos diferenciales.

La intoxicación aguda debe diferenciarse de la gastroenteritis aguda causada por otros agentes, la intoxicación por Cu presenta un color azul verdoso de la ingesta. (7)

La intoxicación crónica por Cu se diferencia de; las enfermedades hemolíticas agudas como son: leptospirosis (7, 19,27,37), hemoglobinuria del puerperio, hemoglobinuria bacilar, envenenamiento por nabos y algunos casos de pasteurellosis aguda. (7)

De la enfermedad de las ovejas amarillas, piroplamosis y lupinosis. (27)

La clostridiasis. (19)

Las infecciones bacterianas suelen acompañarse de fiebre, toxemia, la intoxicación por nabo y la hemoglobinuria puerperal pueden diagnosticarse solo en forma provisional, mediante la historia y el examen del medio. (7)

T R A T A M I E N T O

Intoxicación aguda:

En estos casos el uso de sedantes gastrointestinales y tratamiento sintomático para el choque son recomendables. (7,49)

Smith, J.D., et.al., 1975, citados por Blood D.C., et. al., mencionan: "La administración del BAL por vía intravenosa aumenta la eliminación de Cu, pero carecemos de informes respecto a su uso clínico." (7)

Son eficaces el versenato de Ca y la penicilamina, si se administran precocemente. (7,49)

En corderos afectados se usan 100 mg de Mo de amonio y 1 g de sulfato sódico anhidro por vía oral, disminuye el contenido de Cu de los tejidos y evita la muerte. (7,49)

Intoxicación crónica:

Se debe administrar diariamente 50-100 mg de molibdato de amonio y 0.5-1.0 gr de sulfato de sodio por animal durante 3 semanas, una solución acuosa de las dos sales deberán esparcirse sobre el alimento. (27)

En la investigación llevada a cabo por Hidirogloom, et. al., el empleo por 4 días de un suplemento de Mo y sulfuro, incrementó la excreción fecal de Cu, reduciendo los niveles de este en hígado y una marcada disminución de la mortalidad. (24)

La inyección intravenosa de tiomolibdato (TM), compuesto inorgánico de Mo y S, disminuye la concentración hepática de Cu, previene el desarrollo de hemólisis y es de valor en el tratamiento de animales que ya presentan crisis hemolíticas. (21,22)

Gooneratne y col., 1981, señalan que la administración de 50 mg de TM en el primer día de la crisis hemolítica, seguido de la misma dosis dos veces a la semana, sería efectiva en el tratamiento de la misma y en la prevención de hemólisis posteriores. (18)

El TM administrado por vía intravenosa a dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg de peso vivo, es hidrolizado a molibdato en los primeros minutos de la inyección y se elimina en orina en las primeras 24 horas. (42)

El TM puede entrar en las células del hígado en complejidad con el Cu y el citosol, produciendo macromoléculas de Cu-Mo (proteínas complejas), las cuales no son disponibles biológicamente. (68)

El tetratiomolibdato (TTM) en rumen conduce directamente o indirectamente a la formación de complejos Cu-Mo y a una disminución de la absorción del Cu. (44,69)

La aplicación de TTM disminuye la concentración de Cu en el hígado hasta en un 62 a 70%. (68)

El TTM intravenoso a dosis de 100 mg aplicado a un rebaño, previene la intoxicación crónica por Cu (20,42,43,68,74), además incrementa la excreción de Cu en la bilis y reduce la concentración de Cu en el hígado, lo que induce a hipocuprosis. (20, 31,74)

La excreción de Cu se incrementa en caso de anestesia general, mientras que el TTM también incrementa sus efectos cuando es aplicado en animales con anestesia general. (31,74)

La anestesia produce el efecto de incrementar 3 a 4 veces la excreción de Cu en las ovejas y el TTM dado a estas ovejas anestesiadas es más efectivo hasta en 3.5 veces que en los animales concientes. (31)

El efecto del incremento sobre la respuesta del TTM por anestésicos, parece deberse a una interacción entre ellos, es probable que el metabolismo de Cu sea afectado por algún factor asociado con la anestesia, los que hace más disponible al Cu para su excreción en bilis. (31)

El TTM no produce efectos en el metabolismo de otros minerales (Fe, Zn), esto en contraste con otras drogas como la penicilamina o el ácido-etil-diamino-tetra-acético, los cuales no solo incrementan la excreción del Cu, sino también la del Zn ó ambos. (20)

La excreción urinaria de Cu se eleva 10-20 veces en el rebaño intoxicado al administrarse 52 mg/kg de D-penicilamina diaria durante 6 días. (24,27)

El tratamiento con penicilamina induce cupruresis, la cual puede ser controlada individualmente, sin embargo su costo es alto, por lo que se recomienda para la terapia de crías y no de rebaños. (24)

PREVENCIÓN Y CONTROL

Esta se lleva a cabo con la administración de sales para lamer que contengan molibdeno, para mejorar el cociente Cu:Mo de la dieta de las ovejas, reduce el almacenamiento de Cu y elimina la mortalidad provocada por la enfermedad. (16,75)

En caso de la intoxicación crónica ocasionada por trebol subterráneo, se puede ayudar al control evitando que los ovinos pasten en campos jugosos ricos en trebol, durante el otoño y evitando la desnutrición de los animales. (1,10)

Harker (1976), citado por Blood, D.C., menciona que la administración diaria de molibdeno en el alimento a dosis de 7 ppm, reduce la captación de Cu en la oveja. (7)

Se recomienda el uso de molibdeno y sulfatos. (7,18,69,76)

El superfosfato con molibdeno en proporción de 69 g del metal por hectárea, aumenta el contenido de Mo en los pastos. (7)

Se pueden tratar los campos con 70 g de Mo por ha en forma de superfosfato de molibdeno. (49)

Otra alternativa son las bolas alimenticias para lamer con Mo o mezclas minerales con 90 kg de sal, 70 kg de yeso bien molido y 500 g de molibdeno sódico, Pope, A.L. (1971), citado por Blood, D.C., menciona que no es satisfactoria la administración de bloques de sal para lamer o de píldoras y comprimidos, así como no es práctica la administración diaria en el agua de bebida, sin embargo logro detener los brotes en tres días por la administración de molibdato de amonio en dosis de 50 a 100 mg por cabeza y por día, junto con sulfato sódico, 0.3 a 1 g por cabeza y por día, pueden rociarse estas sales sobre el heno en soluciones. (7)

La suplementación de tetratiomolibdato de amonio deprime la absorción de Cu dietético. (44)

En el daño hepático por plantas hepatotóxicas, la ingestión de molibdeno y sulfato ayudan a regular el metabo-

lismo del Cu, disminuyendo la cantidad de Cu absorbido del ingerido. (27,42,44,68,69)

Dietas con altos contenidos de Mo y S, forman suficiente tetratiomolibdato en el rumen y este a su vez forma complejos con el Cu que disminuyen su absorción. (69)

El aporte de altos niveles de Mo o de sulfatos para impedir la absorción y posible intoxicación por altos niveles de Cu, ha sido utilizado en tratamiento de pastizales con pulverizaciones de sulfato de Cu para destruir los caracoles que transmiten los distomas. (77)

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La importancia del cobre en la salud animal y en la enfermedad está bien documentada, tanto la deficiencia como la intoxicación por cobre pueden ocurrir en condiciones naturales y conducir al decremento de la producción, desarrollo de lesiones patológicas y en última instancia la muerte del animal.

La presente revisión constó de 89 referencias bibliográficas consultadas, sin embargo existen aún, un gran número de estudios realizados de los cuales solo se encuentra la referencia en nuestro país.

De esta revisión podemos concretar por lo que respecta al cobre, que existen muchos puntos confusos y aspectos que aún no se han descubierto sobre éste, comensando por las múltiples funciones que desempeña en el organismo, aunque una gran cantidad de éstas se conoce, faltan aún muchas por descubrir, otro aspecto es su metabolismo, en especial sobre su almacenamiento y regulación en el organismo, que no está comprendida totalmente y como, ciertos desarreglos llevan a su acumulación. El mecanismo por el cual el cobre es capaz de dañar a las células del hígado permanece como materia de especulación. (50) Otro punto importante y poco conocido es el referente a la excreción biliar de éste y el hecho de que es un importante mecanismo de regulación en la homeostasis del cobre. (50)

Dentro de la patogénesis del cobre existen aún muchos aspectos desconocidos, sin embargo estas enfermedades dan información para entender sobre el mecanismo del metabolismo del cobre. (50)

Existen aún dudas entre los niveles ensayados de Cu en el alimento debido a la gran cantidad de factores interactuantes con él, los cuales con llevan también en muchas ocasiones a la deficiencia o intoxicación por cobre. (28)

Hay también cuestionamientos sobre los elementos que causan efectos en el metabolismo del cobre, como en el caso

del azufre y el molibdeno, todavía no se conocen en su totalidad los mecanismos de interacción entre estos para reducir la retención del Cu en el animal en el caso de la deficiencia de cobre. (76) Las interrelaciones cuantitativas entre el Cu, Mo y S son complejas, es difícil señalar un nivel específico de azufre en la dieta que sea adecuado. (76) Un ejemplo de esto es que, ciertos autores manifiestan que el sulfato inorgánico dietético en combinación con el Mo ejerce un efecto inhibitor sobre la captación de Cu por parte de los ruminantes (7,68,76,77,), mientras que otros opinan que esto es erróneo y que es el azufre orgánico (metionina) el que actúa más en el nexo Cu/Mo/S. (17,43,50,69,76)

En cuanto al cuadro clínico de la deficiencia de cobre encontramos una gran cantidad de síntomas, que varían en apariencia y severidad según las áreas en que se presenta la enfermedad (46). Dentro de estos, los trastornos a nivel del sistema nervioso son los que presentan una mayor gama; algunos autores consideran a la ataxia enzoótica, swayback y encurvamiento del espinazo como sinónimos y otros los consideran enfermedades diferentes, sin embargo solo Jubb K.V.F. y col., manifiestan diferencias específicas entre swayback y ataxia enzoótica, según ellos, la primera es una enfermedad congénita y se manifiesta por lesiones macroscópicas en el cerebro; mientras que la segunda, es un síndrome de ataque tardío que presenta cambios neuronales regresivos en la médula espinal y tallo cerebral. (28)

Estos son algunos aspectos de los muchos que aún se encuentran confusos o en discusión, sobre este complejo tema y también nos dan a entender la importancia del cobre en el organismo por la gran participación que tiene en éste.

Esta revisión nos indica también algunos descubrimientos recientes, como por ejemplo tenemos el diagnóstico de la deficiencia de cobre por medio de la actividad de la superóxidodismutasa (SOD) (41,53), aún como un indicador más eficaz que la ceruloplasmina, que se creía anteriormente era una determinación ventajosa de Cu en el organismo. (6,7,76)

Otros estudios importantes son los realizados con respecto a la genética, donde se conoce la susceptibilidad de raza hacia estas enfermedades, por medio de selección genética se han obtenido híbridos que reducen ésta a la carencia de cobre. (70,81,83,84,85,86,87)

En el tratamiento de la deficiencia de cobre hay grandes adelantos, como són las píldoras de vidrio soluble con Cu, Co y Se (15,38,75) y el tratamiento con heptonato de Cu el cual proporciona ventajas importantes, tales como la protección que da a los corderos contra la enfermedad, su absorción no es afectada por antagonistas y variaciones de absorción intestinal. (48)

En la prevención, el uso de agujas de óxido de Cu que previene a los corderos contra ataxia enzoótica y/o swaybac, proporcionando cobre los primeros 5 meses después de nacidos. (80,82)

En la intoxicación por cobre, el efecto del tiomolibdato sobre su tratamiento há sido ampliamente investigado (18,21,42,68), así como el del tetratiomolibdato (20,31,42, 43,44,68,69) y sus efectos en la disminución de la absorción del cobre.

En lo que respecta al tratamiento, prevención y control de la deficiencia de cobre, es necesario hacer notar que estos aspectos son de suma importancia, ya que es aquí donde radican gran parte de las pérdidas económicas ocasionadas por los gastos médicos y de programas preventivos.

Otras situaciones que repercuten en la economía de la industria ovina por estas enfermedades, es el daño que se produce en lana de las ovejas con deficiencia de cobre como: la despigmentación y la queratinización deficiente de esta, la mortalidad de corderos ocasionada por la ataxia enzoótica, los defectos en el desarrollo, la disminución del crecimiento, la infertilidad y el incremento a la susceptibilidad a infecciones entre otras causas. Así como en la Intoxicación el problema económico radica principalmente

en la mortalidad y en los programas preventivos, por el costo que deriva de ellos.

La deficiencia e intoxicación por cobre en ovinos son enfermedades ampliamente distribuidas en todo el mundo, sin embargo el presente estudio indica que en México existen muy pocos trabajos sobre el tema, al igual que en América Latina.

Es importante realizar investigaciones sobre este tema en nuestro país, para poder ubicar la distribución e incidencia de estas afecciones, así como de las pérdidas económicas que derivan de estas enfermedades.

Por lo que respecta a los estudios realizados en nuestro país en lo referente a la deficiencia de cobre, se establecen ya zonas características, las cuales se ubican en el Estado de México y el Distrito Federal (17,18,77,55,56), sin embargo faltan estudios en otros estados productores.

En cuanto a la intoxicación por cobre, está plenamente diagnosticada ya en varios estados, principalmente del centro del país, como es Guanajuato, Tlaxcala, Puebla y Distrito Federal, pero solo existe un reporte publicado de ésta (19), lo que confirma la importancia ya señalada de realizar estudios sobre dichas enfermedades.

El presente trabajo pretende servir como una obra de consulta y de información de fácil acceso, así como de elemento de sustentación de futuras investigaciones sobre estas enfermedades, además de proporcionar información actualizada sobre el tema.

L I T E R A T U R A C I T A D A

- 1.-ALLEN,W.M. and MALLINSON,G.B.: Parenteral methods of supplementation with copper and selenium. Vet. Record, 114:18, 451-454 (1984).
- 2.-ALLISON,J.R.D. and RENNEY,D.J.: Timing of copper oxide needle administration in sheep. Vet. Record, 117:14, 367 (1985).
- 3.-ANDREWARTHA,K.A. and CAPLE,I.W.: Effects of changes in nutritional copper on erythrocyte superoxide dismutase activity in sheep. Res. Vet. Sci. 28:(1), 101-104 (1980).
- 4.-BALBUENA,O.;MC.DOWELL.L.R.;TOLEDO,H.D.;LUCIANI,C.A.; STAHRINGER,R.C.;WILKINSON,N.S. y CONRAD,J.H.: Ataxia enzootica tardía en corderos. Contribución al conocimiento de su etiología en el Chaco (Argentina). Vet. Arg. VI:52, 111-121 (1989).
- 5.-BERG,R.V.,LEVELS,F.H.R. and SCHEEL,W.V.: Breed differences in sheep whit respect to accumulation of copper in the liver. The Vet. Quarterly 5:5, 26-31 (1983).
- 6.-BLAKIEY,B.R. and HAMILTON,D.L.: Ceruloplamin as an indicator of copper status in cattle and shepp. Can. J. Comp. Med. 49:4, 405-408 (1985).
- 7.-BLOOD,D.C.;HENDERSON,J.A.;RADOSTITS,O.H.;ARUNDEL,J.H. y GAY,C.C.: Medicina veterinaria. 5ª. Interamericana, México, D.F., 1983.
- 8.-BRIGHTLING,P.: Enzootic ataxia in lambs and kids in saskatchewan. Can. Vet. J., 24:5, 164-165 (1983)
- 9.-BRITT,D.P. and YEOMAN,G.H.: Susceptibility of north Ronaldsay sheep to copper from cypric oxide needles. Vet.Rech.Com., 9:1, 57-65 (1985).
- 10.-BUCKLEY,W.T. and TAIT,R.M.: Chronic copper toxicity in lambs a survey of blood constituent responses. Can. J. Anim. Sci., 61:3 613-624 (1981).

- 11.-CHURCH,D.C. y POND,W.G.: Fundamentos de nutrición y alimentación de animales. Limusa, México, D.F.,1987.
- 12.-CORDOBA,V.A.C.: Relación del contenido de minerales esenciales en suero de ovinos confinados con el alimento y con el suelo en la región de Parres, D.F. Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1985.
- 13.-CULLISON,A.E.;Alimentos y alimentación de animales. Dienna, México, D.F., 1983.
- 14.-DIAZ,F.G.M.; Valoración del tratamiento por deficiencia de cobre en ovinos con paraplégia posterior. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.. 1987.
- 15.-ELLIS,N.J.S.;SHALLOW,M. and JUDSON,G.J.: Weight gains of lambs treated with a soluble glass bullet containing cobalt, selenium and copper. Aust. Vet. J., 64:3, 93-94 (1987)
- 16.-ENSMINGER,M.E.;OAGENTINE,C.G.: Alimentos y nutrición de los animales. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1983.
- 17.-FLORES.J.A.: Bromatología animal. 3ª, Limusa, México, D.F., 1989.
- 18.-FUENTEALBA,I.M.V.: Intoxicación por cobre en ovinos. Arch. Med. Vet., XVII:2, 69-74 (1985).
- 19.-GARCIA,E.R.M. y ROSILES,M.R.: Frecuencia y aspectos diagnósticos de la intoxicación cúprica de ovinos en México. Vet. Mex. 17: 209-211 (1986)
- 20.-GOONERATNE,S.R.;CHAPIN,R.K.;TRENT,A.M. and CHRISTENSEN, D.A.: Effect of tetrathiomolybdate administration on the excretion of copper, zinc iron and molybdenum in sheep bile. Br. Vet. J., 145: 62-72 (1989)
- 21.-GOONERATNE,S.R.;HOWELL,J.McC. and AMBHEY,E.: An ultraestructural estudio of the kidney of normal, copper poisoned and thiomolybdate treated sheep. J.Comp.Path. 96: 593-612. (1986)

- 22.-GOONERATHNE,S.R.;HOWELL,J.McC. and COOK,R.D.: An ultrastructural and morphometric study of the liver of normal and copper poisoned sheep. Ame. J. Path., 99:2, 429-444 (1980).
- 23.-HELMAN,R.G.;ADAMS,L.G.;PIERLE,K.R.;BRIDGES,C.H. and BAILEY,E.M.: The role of lysosomes in the pathogenesis of copper induced hepatotoxicity morphological studies. J. Comp. Path., 95:1, 25-35 (1985).
- 24.-HIDIROGLOV,M.;HEANEY,D.P. and HARTIN,F.E.: Copper poisoning in a flock of sheep. Copper excretion patterns after treatment with molybdenum and sulfur or penicillamine. Can. Vet. J., 25: 377-382 (1984).
- 25.-HUCKER,D.A. and YONG,W.K.: Effects of concurrent copper deficiency and gastro intestinal nematodiasis on circulating copper and protein levels, liver copper and bodyweight in sheep. Vet. Parasitology., 19: 67-76 (1986).
- 26.-IVAN,M.;VEIRA,D.M. and KELLEHER,C.A.: The elevation of chronic copper toxicity in sheep by ciliate protozoa. British J. Nut., 55: 361-367 (1986).
- 27.-JENSEN,R. and SWIFT,B.L.: Diseases of sheep, 2nd ed. Lea y Febiger, Philadelphia, 1982.
- 28.-JUBB,K.V.F.;KENNEDY,P.C. and PALMER,N.: Pathology of domestic animals. 3rd ed. Vol. 1,2,3. Academic Press,Inc., London 1985.
- 29.-JUDSON,G.J.; BROWN,T.H.; GRAY,D.;DEWEY,D.W. and BABIDGE, P.J.: Oxidized copper wire as a copper supplement for sheep: a study of some variables which may alter copper availability. Aust.Vet.J., 61:9 294-295 (1984).
- 30.-JUDSON,G.J.; BROWN,T.H.; GRAY,D.;DEWEY,D.W.; EDWARDS,J. B. and McFARLANE,J.D.: Oxidized copper wire particles for copper therapy in sheep. Aust.J.Agric.Rech., 33:6 1073-1083 (1982).

- 31.-KE,Y. and SYMONDS: Enhancement of tetrathiomolybdate - induced biliary copper excretion in sheep by general anaesthesia and the effect on copper excretion in urine and bile. Rech.Vet.Sci., 46: 344-348 (1989).
- 32.-KELLER,C.A. and IVAN,M.: Diethylsuccinate carboxyleste rase activity in sheep poisoned by copper. J.Comp.Path., 97: 330-333 (1987).
- 33.-KUMARATILAKE,J.S. and HOWELL, J.McC. : Lysosomes in the pathogenesis of liver injury in chronic copper poisoned sheep: An ultrastructural and morphometric study. J. Comp. Path., 100: 4, 381-390 (1989).
- 34.-KUMARATILAKE,J.S. and HOWELL, J.McC. : Intracellular distribution of copper in the liver of copper-loaded sheep- a subcellular fractionation study. J.Com.Path., 101: 2 161-176 (1989).
- 35.-LANGLANDS,J.P.; DONALD,G.E. and SMITH,A.J.: Analysis of data collected in a residue survey: copper and zinc concentrations in liver, kidney and muscle in Australian sheep and cattle. Aust.J.Exp.Agric., 27: 4 485-491 (1987).
- 36.-MACLACHLAN,G.K. and JOHNSTON,W.S.: Copper poisoning in sheep from North Ronaldsay maintained on a diet of terrestrial herbage. Vet. Record. 111: 13 299-301 (1982).
- 37.-MACMILLAN,J.G.; POST,L. and BROWN,J.: Feed-induced copper toxicity in sheep housed in a research institute quarantine/holding facility. Lamb.Anim.Sci., 36: 5 555 (1986).
- 38.-MacPHERSON,A. and GRAY,D.: Swayback and copper supplementation. Vet.Record., 117: 11 290-291 (1985).
- 39.-MAHMOUD,O.H. and FORD,E.J.H.: Injection of sheep with organic compounds of copper. Vet.Record., 108: 6 114-116 (1981).

- 40.-MAHMOUD, O.H. and FORD, E.J.H.: Changes in the liver copper content of Welsh mountain sheep after the injection of organic compounds of copper. Vet. Record., 111: 23 534-535 (1982).
- 41.-MARAI, M. and OWEN, J.B.: New techniques in sheep production. Ed. Rutterwort and Co. England, 1987.
- 42.-MASON, J.: The putative role of thiomolybdates in the pathogenesis of Mo-induced hypocupraemia and molybdenosis: some recent developments. Irish. Vet. J., 36: 12 164-168 (1982).
- 43.-MASSON, J.: Thiomolybdates: mediators of molybdenum toxicity and enzyme inhibitors. Toxicology. 42: 99-109 (1986).
- 44.-MASSON, J.; LAMAND, M. and BELLEHER, C.A.: The effects of duodenal infusion of tri- and dithiomolybdate on plasma copper and on the diamine oxidase activity of caeruloplamin (EC1.16.3.1) in sheep. J. Comp. Path., 92: 4 509-518 (1982).
- 45.-MASSON, R.W.; MCMANUS, T.J.; HENRI, D.; MIDDLETON, M. and SLOAN, C.: Death in sheep following dosing with copper diethylamine oxyquinoline sulphonate as a commercial injectable copper preparation. Aust. Vet. J., 61: 2 38-40 (1984).
- 46.-MAYNARD, L.A.; LOOSLI, J.K.; HINTZ, H.F. and WARNER, R.G.: Nutrición animal. 7ª ed., Mc.Graw-Hill. México. D.F. 1981.
- 47.-McDONALD, P.; EDWARDS, R.A. and GREENNALGH, J.F.D.: Nutrition animal. 4ª ed., Longman S. Cientific and technical, New York, 1988.
- 48.-McPHEE, I.M. and CAWLEY, G.D.: Copper heptonate for the treatment of hipocupraemia in sheep. Vet. Record. 122: 483-485 (1988).
- 49.-MERCK & Co.: El manual Merck de veterinaria. Un manual de diagnóstico, tratamiento, prevención y control de las enfermedades para el veterinario. 3ª ed. Centrum. Madrid, España. 1988.

- 50.-NEDERBRAGT, H.; INGH, T.S.G.A.M. van den and WENSVDORT, P.: Pathobiology of copper toxicity. Vet. Quarterly, 6: 4 179-185 (1984).
- 51.-NOFFAL, N.V.M.: Estudio de un síndrome locomotor en ovinos de la zona del ex-lago de Xaltocan: aspecto clínico-patológico y relación suelo-planta-enfermedad. Tesis de licenciatura. Fac. de Med.Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1986.
- 52.-PARRY, W.H. and AL-JEBOURI, G.: Superoxide dismutase activity in erythrocytes of sheep fed low and high copper diets. Proc. Nutr. Soc., 41:3 140 A (1982).
- 53.-PETER, D.W. and SUTTLE, N.F.: Factors influencing Cu:Zn superoxide dismutase (EC 1.15.1.1) activity in ovine blood and its use in the diagnosis of hypocuprosis. Abstracts of communications, 43: 100 A (1984).
- 54.-1^{er} Encuentro Nacional sobre Producción de ovinos y caprinos. Fac. de estudios Superiores Cuautitlan. Ed. Miguel Angel Galina. México, UNAM, 1982.
- 55.-RIVERO, R.M.E.: Relación de minerales esenciales en ovinos criollos en pastoreo extensivo con el alimento y el suelo en la región de Parres, D.F. Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
- 56.-RIVERO, R.M.E.; ROSILES, M.R. y ROMERO, M.J.: Relación del contenido de minerales séricos esenciales de ovinos criollos en pastoreo con el alimento y el suelo en la región de Parres, D.F.. Vet. Mex., 21:3 257-264 (1990).
- 57.-RUSSANOV, E.; BANSKALIEVA, V. and LJUTAKOVA, S.: Influence of sex hormones on the subcellular distribution of copper in sheep liver. Rech. in Vet.Sci., 30:2 223-225 (1981).
- 58.-RUY, O. y ROMERO, C.A.: Apuntes sobre nutrición de ovinos. Departamento de Zootecnia Chapingo, México, 1983.

- 59.-RYSSEN, J.B.J. van and BARROWMAN, F.R.: Effect of ionophores on the accumulation of copper in the livers of sheep. Anim. prod., 44: 255-261 (1987).
- 60.-SAYLOR, W.W. and LEACH, J.R.R.M.: Intracellular distribution of copper and zinc in sheep: effect of age and dietary levels of the metals. J. Nutr., 110: 3 448-459 (1980).
- 61.-SAYLOR W.W.; MORROY, F.D. and LEACH, J.R.R.M.: Copper and zinc binding proteins in sheep liver and intestine: effects of dietary levels of the metals. J. Nutr., 110: 3 460-468 (1980).
- 62.-SCHEE, W. vander; ASSEM, G.H. and BERG, R. vander: Breed differences in sheep with respect to the interaction between zinc and the accumulation of copper in the liver. Vet. Quarterly, 5: 4 171-174 (1983).
- 63.-SEAMAN, J.T.: Hepatogenous chronic copper poisoning in sheep associated with grazing *Echium plantagineum*. Aust. Vet. J., 62: 7 247-248 (1985)
- 64.-SILVERTSEN, J.: The effect of selenium deficiency on copper induced oxidation in sheep erythrocytes. Acta Vet. Scand., 21: 302-304 (1980).
- 65.-SOMMERVILLE, G.F. and MASSON, J.B.: Copper overdosage in sheep. N.Z. Vet. J., 33: 6 98-99 (1985).
- 66.-SUTTLE, N.F.: Effectiveness of orally administered cupric oxideneedles in alleviating hypocupraemia in sheep and cattle. Vet. Record, 108: 19 417-420 (1981).
- 67.-SUTTLE, N.F.: Comparison between parenterally administered copper complexes of their ability to alleviate hypocupraemia in sheep and cattle. Vet. Record, 109: 303-307 (1981).
- 68.-SUTTLE, N.F.: The role of comparative pathology in the study of copper and cobalt deficiencies in ruminants. J. Comp. Path., 99: 3 241-258 (1988).

- 69.-SUTTLE,N.F. and FIELD,A.C.: Effects of dietary supplements of thiomolybdates on copper and molybdenum metabolism in sheep. J. Comp. Path., 93:3 379-389 (1983).
- 70.-SUTTLE,N.F.; JONES,D.G.; WOOLLIAMS,C. and WOOLLIAMS, J. A.: Heinz body anaemia in lambs with deficiencies of copper or selenium. Brit.J.Nutr., 58: 539-548 (1984).
- 71.-SUTTLE,N.F. and McMURRAY,C.H.: Use of erythrocyte copper: zinc superoxide dismutase activity and hair or fleece copper concentrations in the diagnosis of hypocuprosis in ruminants. Rech.Vet.Sci. 35:1 47-52 (1983).
- 72.-SUTTLE,N.F. and VALENTE,E.: Species differences in the retention of orally administered cupric oxide needles in the alimentary tract. Proceedings Nutrition Soc. 40:2 70 A (1981).
- 73.-SWICK,R.A.; WHITE,R.D. and CHEEKER,P.R.: Effect of Senecio jacobaea and molybdenum on copper accumulation in sheep. J. Anim. Sci., 55:1 492-493 (1982).
- 74.-SYMONDS,H.W. and KE,Y.: Enhancement of tetrathiomolybdate induced copper excretion in bile of sheep by the alfa₂-agonistic action of oxylazine. Rech. Vet. Sci., 46:3 349-353 (1989).
- 75.-TELFER,S.B.; ZERVAS,G. and CARLOS,G.: Curing or preventing deficiencies in copper, cobalt and selenium in cattle and sheep using tracer glass. Can.J.Anim.Sci., 64:suppl. 234-235 (1984).
- 76.-UNDERWOOD,E.J.: Minerales traza en nutrición animal y humana. Ed. Academic Press., New York, U.S.A. 1981.
- 77.-VERA Y VEGA ALONSO: Alimentación y pastoreo del ganado ovino. Servicio de publicaciones de la Universidad de Córdoba. 1ª ed., Córdoba, España, 1986.
- 78.-WHITE,R.D.; SWICK,R.A. and CHEEKE,P.R.: Effects of dietary copper and molybdenum on tansy ragwort (Senecio jacobaea) toxicity in sheep. Anim.J.Vet.Res., 45:19 159-161 (1984).

- 79.-WHITELAW, A. : Administration of cupric oxide needles. Vet. Record, 113:16 381 (1983).
- 80.-WHITELAW, A.; ARMSTRONG, R.H.; EVANS, C.C.; FAWCETT, A.F. and RUSSEL, A.J.F.: Effects of oral administration of copper oxide needles to hypocupraemic sheep. Vet. Record, 107: 87-88 (1980).
- 81.-WHITELAW A.; RUSSEL, A.J.F.; ARMSTRONG, R.H.; EVANS, C.C.; FAWCETT, A.R. and WHITE, I.R.: Copper deficiency: a study of prophylaxis and the interaction with cobalt therapy in lambs on improved hill pastures. Anim. Prod., 33:2 129-135. (1981).
- 82.-WHITELAW A.; RUSSEL, A.J.F.; ARMSTRONG, R.H.; EVANS, C.C.; FAWCETT, A.R. and MACDONALD, A.J.: Use of cupric oxide needles in the prophylaxis of induced copper deficiency in lambs grazing improved hill pastures. Vet. Record, 112:16 382-384 (1983).
- 83.-WIENER, G.; WILMUT, I.; WOOLLIAMS, L. and WOOLLIAMS, J.A. : The role of the breed of dam and of the breed of lamb in determining the copper status of the lambs. 1. under a dietary regime low in copper. Anim. Prod., 39:2 207-217 (1984).
- 84.-WIENER, G.; WILMUT, I.; WOOLLIAMS, L. and WOOLLIAMS, J.A. : The role of the breed of dam and of the breed of lamb in determining the copper status of the lambs. 2. under a dietary regime moderately high in copper. Anim. Prod., 39:2 219-227 (1984).
- 85.-WOOLLIAMS, C.; SUTTLE, N.F.; WOOLLIAMS, J.A.; JONES, D.G. and WIENER, G.: Studies on lambs from lines genetically selected for low and high copper status. 1. Differences in mortality. Anim. Prod., 43: 293-302. (1986).
- 86.-WOOLLIAMS, J.A.; WOOLLIAMS, C.; SUTTLE, N.F.; JONES, D.G. and WIENER, G.: Studies on lambs from lines genetically selected for low and high copper status. 2. Incidence of hipocuprosis on improved hill pasture. Anim. Prod., 43: 303-317. (1986).

- 87.-WOOLLIAMS, J.A.; WOLLIAMS, C. and WIENER, G.: An association between lamb mortality and copper status in different breeds of sheep. Abstracts of communications, 43: 102 A (1984).
- 88.-ZERVAS, G.; CARLOS, G. and TELFER, S.: The use of Co-Cu-Se containing soluble glass boluses on the prevention of trace element deficiencies in lambs. World Rev. Anim. Prod., 23:4 52-53 (1987).