

INTOXICACIÓN AGUDA CON COBRE INYECTABLE EN BOVINOS

Fazzio, L. E¹.; Mattioli, G.A¹.; Picco, S.J².; Traveria, G.E.¹.; Costa, E.F¹.; Romero, J.R¹. 2006.

IX^a Jornadas de Enseñanza Clínica de Grandes Animales*, Río Cuarto.

¹ Centro de Diagnostico e Investigaciones Veterinarias (CEDIVE)

² Centro de Investigaciones en Genética Básica y Aplicada (CIGEBA)

*Asociación Argentina de Enseñanza de Clínica de Grandes Animales y

Fac. de Agronomía y Veterinaria de la UNRC.

Coordinador: Med. Vet. Ms. Sc. Fernando Navarro.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Minerales, fisiología y suplementación](#)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de cobre (Cu) o hipocuprosis es la segunda carencia mineral mas frecuente en bovinos en pastoreo en el mundo, después de la de fósforo (Underwood y Suttle, 1999, McDowell 1992). Esto se debe en parte a que no afecta a rodeos aislados sino que posee incidencia geográfica, vale decir que existen amplias zonas donde la asociación de suelos y topografías especiales condicionan el crecimiento de forrajes con carencias de tipo simple (poco Cu) o condicionada (excesos de molibdeno, hierro y azufre) (Appleton, 1992; Boila et al., 1987). Un ejemplo de estas zonas es la Cuenca Deprimida del Río Salado, donde algunos estudios demuestran que más del 50 % de las madres son carentes y este porcentaje aumenta en los terneros, debido a que poseen mayores requerimientos de Cu (Mattioli, 1998). La hipocuprosis provoca en las áreas afectadas severas pérdidas económicas. Los animales manifiestan clínicamente la carencia con despigmentación del pelo, en forma característica alrededor del ojo (anteojeras), disminución de la condición corporal, diarreas, y en condiciones extremas lesiones osteoarticulares, fracturas espontáneas en terneros y muerte súbita en animales adultos. Sin embargo, las mayores pérdidas productivas comienzan antes de hacerse evidente la carencia, causando menores ganancias diaria de peso en animales en crecimiento, menor resistencia a infecciones y problemas reproductivos (Figura 1) (Blood 1992, Corah 1996).

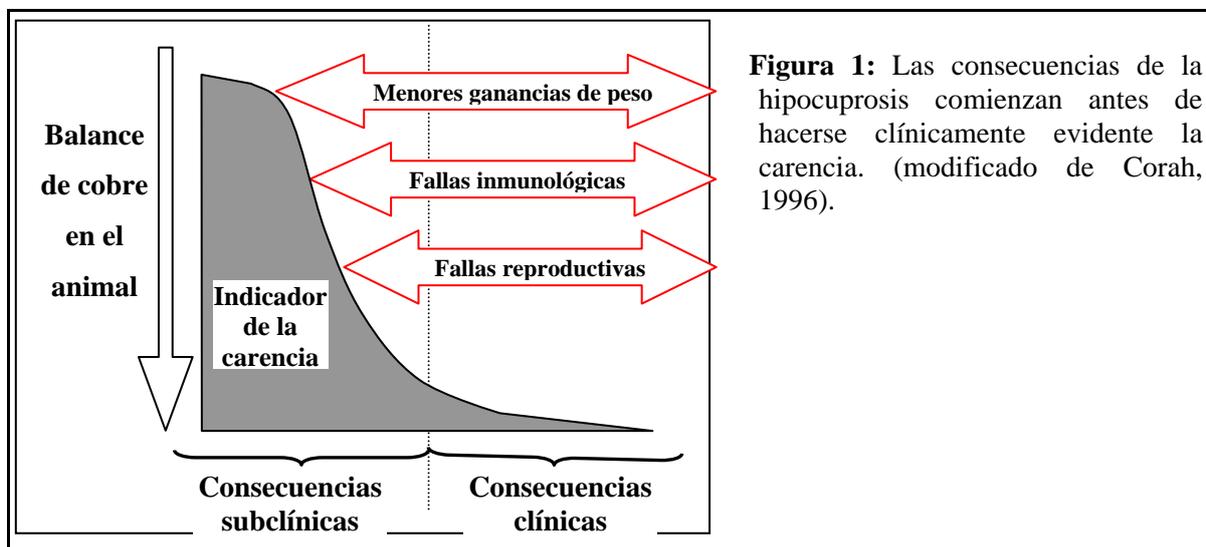


Figura 1: Las consecuencias de la hipocuprosis comienzan antes de hacerse clínicamente evidente la carencia. (modificado de Corah, 1996).

Para prevenir y curar la hipocuprosis se utiliza de manera masiva en las zonas afectadas la suplementación con sales inyectables de cobre. Estas suelen ser de elección porque permiten realizar una reserva de Cu en el hígado del animal, no son costosas y al compararlas con la suplementación oral poseen practicidad de manejo y además evitan las interferencias a nivel digestivo (Allen 1984). Sin embargo, esta práctica ha llevado a que aumenten notablemente en los últimos años los casos de intoxicación aguda con Cu en terneros de la Cuenca del Salado (Costa 2003). Debido a que la causa de la intoxicación así como su diagnóstico suelen ser motivo de consultas y de discusión, intentaremos aclarar algunos aspectos importantes.

La intoxicación aguda depende de dos factores, por un lado de la cantidad de Cu inyectada y por otro lado de la rapidez con la que el Cu llega al hígado desde el sitio de inyección.

La cantidad de Cu a suplementar está establecida en 0,5 miligramos por kilo de peso vivo (mg/kpv). Esta dosis terapéutica está cercana en terneros a la dosis tóxica de 1 a 2 mg/kpv. Los errores que pueden llevar a usar

una dosis tóxica son varios, incluyendo la doble dosificación a los terneros en la manga, donde por ser chicos pueden cambiar de posición y confundir a quien inyecta; el empleo de productos sin homogenizar, que permite que se concentre Cu en el fondo, o bien simples errores como cambios de productos comerciales sin verificar su concentración o el uso de la dosis del adulto para el ternero.

El riesgo de la intoxicación depende también de **la tasa de transferencia de Cu al hígado**, entendiendo como tal a la cantidad de Cu que llega al hígado en un tiempo determinado. Un animal puede ser inyectado con la misma cantidad de Cu, pero puede variar la velocidad con que se absorbe y alcanza al hígado, variando así la tasa de transferencia. Esta tasa varía con el tipo de sal de Cu que posee el producto. Si ésta es soluble, como son los edetatos y sulfatos, la tasa de transferencia es mayor. A medida que la sal de Cu empleada es menos soluble, como el glicinato y el metionato, la tasa disminuye. Si bien esta información haría que la elección del producto a inyectar se volcara hacia estas últimas, las sales de Cu que más tardan en absorberse también provocan mayores reacciones en el sitio de inoculación, pudiendo llegar a causar abscesos asépticos, que incluso pueden encapsularse reteniendo parte del producto, lo cual finalmente disminuirá la reserva hepática en el animal (Figura 2).

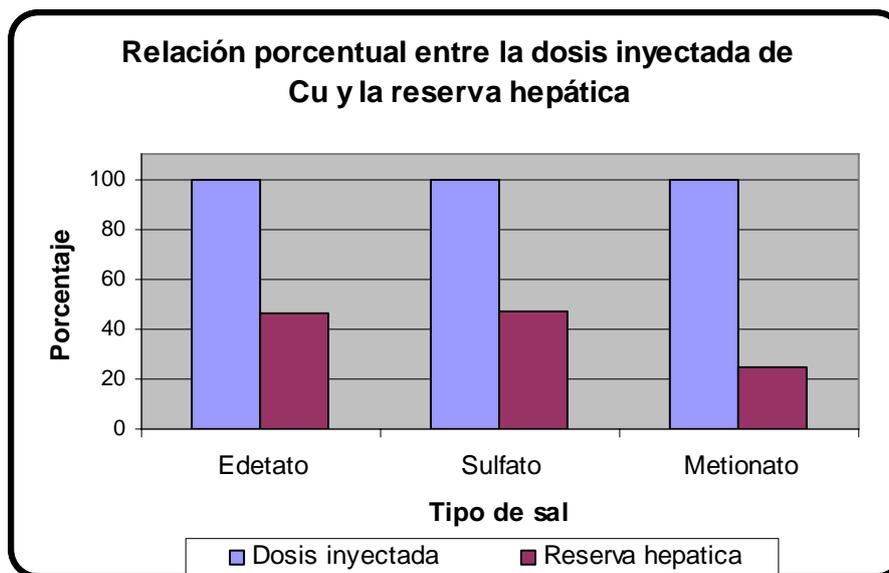


Figura 2: Dosis de cobre en miligramos (mg) retenida por el hígado 16 semanas después del tratamiento parenteral con Cobre Calcio EDTA (Edetato), Oxiquinolone Sulfonato de Cobre (Sulfato) y Metionato de Cobre. (Modificado de Allen 1984)

PATOGENIA DE LA INTOXICACIÓN

Para comprender la patogenia de la intoxicación con Cu es necesario conocer, por un lado el carácter tóxico del Cu, y por otro lado algunos aspectos de su metabolismo en el animal.

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

El Cu ingresa naturalmente al organismo con la dieta, se absorbe principalmente en el intestino delgado y es transportado por la vena porta hacia el hígado, ligado especialmente a la albúmina. Dentro de los hepatocitos puede tener tres destinos: almacenarse en el citosol y en los lisosomas, ligado a una proteína llamada metalotioneína (MT) y a otras proteínas de bajo peso molecular; incorporarse a la ceruloplasmina, una proteína encargada de salir a sangre para proveer de Cu a los tejidos; o bien el Cu puede ser excretado hacia la bilis, que representa su principal vía de eliminación. Debe observarse que todos estos procesos dependen de proteínas específicas que neutralizan el efecto oxidativo del Cu, y que por esta razón son sintetizadas por las células en función de la llegada del Cu. Por esta razón cuando un animal consume una dieta con excesiva concentración de Cu, este estimula los mecanismos de depósito (síntesis de MT y proteínas lisosomales) y aumenta la reserva hepática del elemento, pero si la situación continúa ya no quedará espacio físico para más proteínas y el Cu

comienza a quedar libre, dañando primero las membranas del hepatocito para salir luego a circulación donde afectará especialmente a los eritrocitos. De este modo es como ocurre la intoxicación crónica por Cu, la cual tiene origen en el exceso del elemento en la dieta.

Cuando el Cu ingresa al organismo por una suplementación parenteral sigue el mismo camino, es absorbido a sangre y llega al hígado para ser asimilado. Cuando se emplea una dosis tóxica (1 a 2 mg/kpv), la cantidad total de Cu inyectada no es elevada si se compara con la capacidad de reserva del hígado, la intoxicación se genera porque llega muy rápido al hígado y este no posee ni la suficiente cantidad de MT para neutralizarlo, ni el tiempo para estimular su síntesis. Con sales solubles se produce un pico de cupremia 1 a 2 hs postinyección, el hígado capta casi el 50 % de la dosis en su primer pasaje y hasta el 70 % de la dosis inyectada se transfiere a este órgano en 24 hs. En estas condiciones el hígado no tiene tiempo de adaptarse y el Cu queda libre, provocando un daño oxidativo equivalente al de la intoxicación crónica, con necrosis de distribución centrolobulillar de tipo hemorrágica y hemólisis.

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

SIGNOS CLÍNICOS

En nuestro medio es más frecuente la **intoxicación aguda**, especialmente después de la dosificación parenteral con los productos inyectables de Cu (Costa y col., 2003). Los signos clínicos predominantes son depresión, letargia, dolor abdominal (vientre “agalgado”), inmovilidad, envaramiento para finalmente caer en decúbito lateral, pudiendo presentar también signos nerviosos y finalmente la muerte a las 12 a 48 hs de comenzados los signos. Las alteraciones a nivel hepático impiden que el amonio, un producto altamente tóxico del metabolismo nitrogenado, sea convertido en urea y así neutralizado. La consecuente acumulación de amonio a nivel del SNC y del liquido cerebrospinal sería responsable de la somnolencia, la inconsciencia, el andar tambaleante y las convulsiones nerviosas que acompañan a la intoxicación. Además del amonio, una gran variedad de aminos tóxicas que se absorben en intestino grueso y no pueden ser removidas por el hígado, pueden alcanzar el cerebro donde actúan como falsos neurotransmisores (Jubb, 1993). Se citan también convulsiones hipoglucémicas en casos donde la necrosis hepática es masiva.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ANATOMOPATOLÓGICO

En la intoxicación aguda con Cu el diagnóstico presuntivo se puede realizar con la historia clínica y los hallazgos de necropsia. Los estudios complementarios que permiten ratificar el diagnóstico final incluyen la medición de enzimas hepáticas y en los casos fatales el estudio histopatológico del hígado.

Hallazgos comunes de necropsia: en el examen macroscópico de un animal muerto por una intoxicación aguda por Cu, se observan los hallazgos característicos de un hepatotóxico agudo, entre los cuales detallamos:

En las mucosas aparentes: grado leve de ictericia (sub-ictericia), petequias, sufusiones y hemorragias en napa en todas las serosas (pleura, pericardio y peritoneo)

En el Hígado: hepatomegalia, bordes redondeados, color rojo oscuro, congestivo, al corte se observa un puntillado hemorrágico, reticulado toxico “hígado en nuez moscada” (Foto 1), que al microscopio óptico se corresponde con la pérdida de la estructura trabecular y la necrosis de distribución centro lobulillar (Foto 3 y 4).

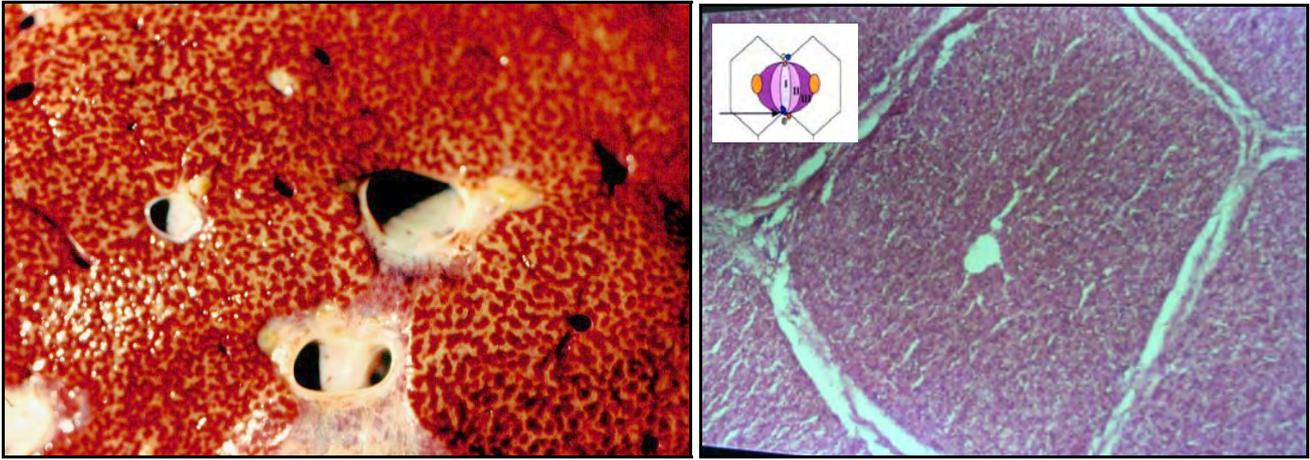


Foto 1. Vista macroscópica de un “hígado en nuez moscada” (necrosis centrolobulillar) donde se observa un puntillado rojo rodeado de un halo blanco.

Foto 2. Vista microscópica de un lobulillo hepático “normal”: (1) vena centrolubulillar, cordones hepáticos que irradian desde la periferia hacia la vena central. (2) tejido conjuntivo interlobulillar. (3) áreas portales conteniendo rama de la arteria hepática, vena porta, conducto biliar y vasos linfáticos.

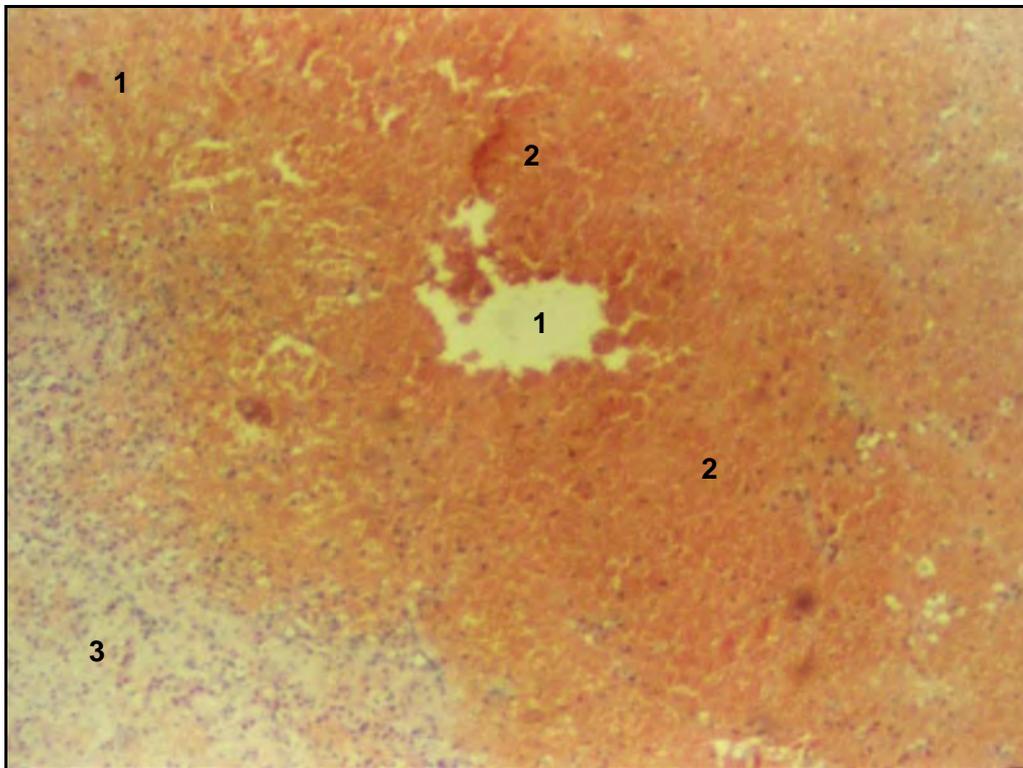


Foto 3. Vista microscópica (10X) Intoxicación por Cu, necrosis hemorrágica centrolobulillar (1) Vena centrolubulillar. (2) zona de necrosis infiltrada de glóbulos rojos. (3) pérdida de la arquitectura normal y zona de hepatocitos con distintos grados de degeneración.

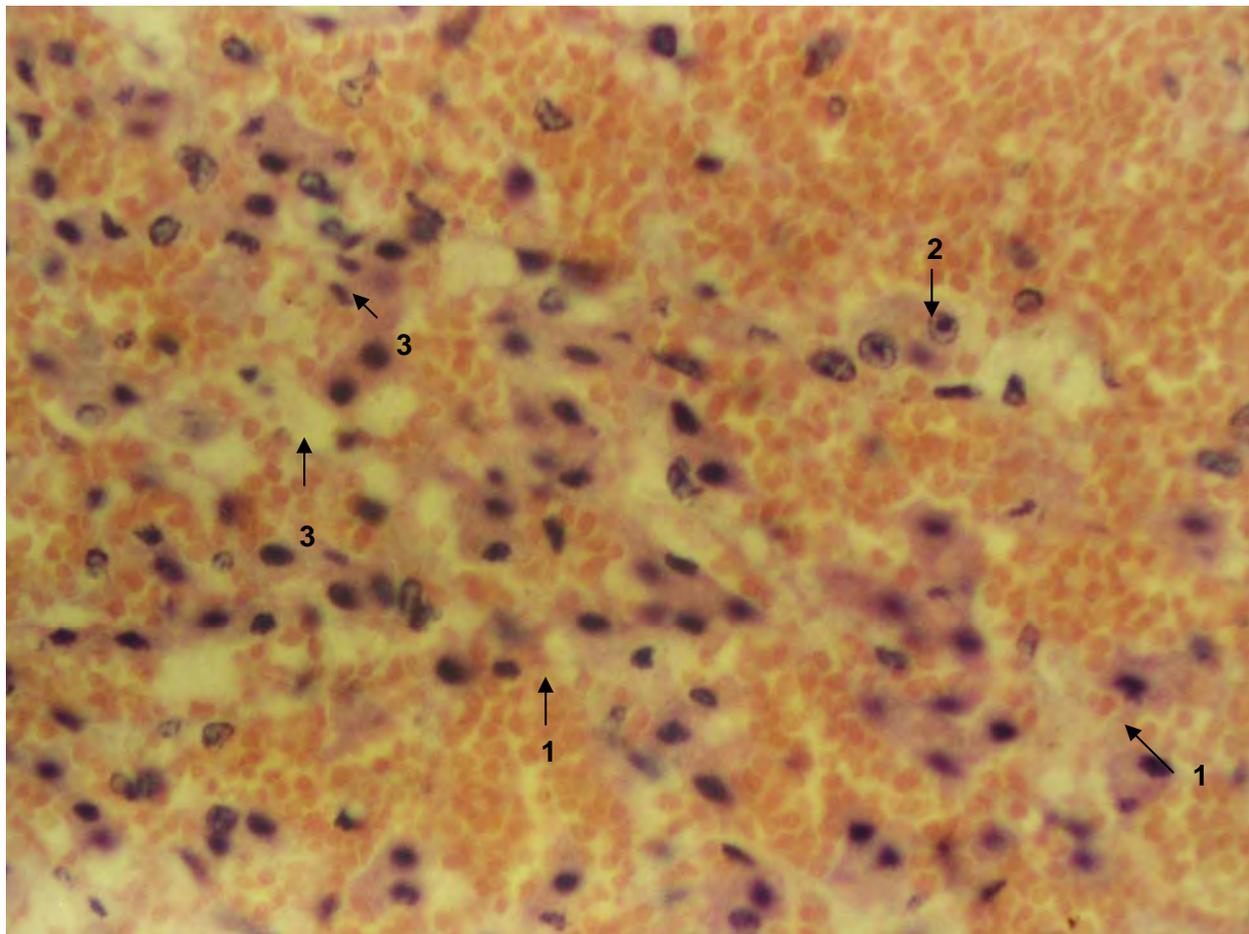


Foto 4. Vista microscópica (20X) Intoxicación por Cu, necrosis hemorrágica centrolobulillar. (1) núcleos retraídos y de cromatina condensada (picnosis). (2) desplazamiento de la cromatina hacia la periferia y fragmentación nuclear (cariorrhexis). (3) destrucción completa de los núcleos (cariolisis)

PATOLOGÍA CLÍNICA

La medición de Cu hepático es de utilidad en la intoxicación crónica, cuando se encuentran valores de más de 600 ppm sobre base seca. En la intoxicación aguda este valor raramente se alcanza, dependiendo de la concentración hepática que tenga el animal al momento de ser suplementado, e incluso puede ser tan baja como 50 ppm, valor indicativo de deficiencia y no de intoxicación (Bulgin, 1986, Galey 1991, Mason 1984, Steffen 1997). Para este tipo de intoxicación puede ser de utilidad la medición de Cu en riñón, que demostró ser más estable que la hepática, con valores normales de 12 a 19 ppm – MS, y que en la intoxicación aguda superan los 23.5 ppm-MS. La ventaja de esta muestra es que preserva valor diagnóstico aún en animales con avanzado estado de putrefacción, mientras que posee la desventaja de que no en todos los casos se obtienen valores altos aun siendo la intoxicación aguda con Cu la causa de la muerte (Galey 1991, Steffen 1997). Solo se necesitan 10 gr. y la muestra se puede conservar congelada o en formol hasta el momento de su procesamiento. La concentración renal de Cu sería entonces una herramienta más para confirmar el diagnóstico, pero nunca para descartarlo.

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con todas aquellas afecciones que producen intoxicaciones hepáticas agudas. Entre las más frecuentes encontramos las provocadas por vegetales con principios hepatotóxicos agudos, como *Wedelia Glauca* (sunchillo, yuyo sapo), *Cestrum Parqui* (duraznillo negro), *Xanthium cavanilliesii* (abrojo grande), *Myoporum laetum* (transparente, siempre verde) y *Mycrocystis aeruginosa* (algas verde azuladas) entre otros.

COMENTARIOS FINALES

- ◆ Las pérdidas por deficiencia de cobre clínicas y subclínicas en la cuenca del Salado suelen ser muy importantes, cuando aparecen los signos de la enfermedad es probable que estemos con bajas ganancias diarias de peso, lo que lleva a menos kilos al momento del destete.
- ◆ Si se decide realizar suplementaciones con sales inyectables de Cu debemos conocer y tener algunas precauciones con el producto que estamos manejando porque puede matar.
- ◆ Cuando existen dudas sobre si un animal ya fue inyectado o no, es preferible dejarlo sin suplementar que arriesgarse a una doble dosificación.
- ◆ La dosis debe ajustarse al peso del animal según prospecto.
- ◆ El producto debe agitarse antes de cargarlo en la jeringa ya que las sales de Cu precipitan.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Blood, DC; Radostits, OM (1992) Medicina Veterinaria. 7ma ed. Interamericana. México DF, México.
- 2) Bulgin, M.S.; Maas, J.; Anderson, B.C.; Klugh, D.; Lincoln, S.D. and Lane, V.M. (1986). Death associated with parenteral administration of copper disodium edetate in calves. J.A.V.M.A 188: 406- 409
- 3) Mattioli GA, Ramírez CE, Giuliadori MJ, Tittarelli CM, Yano H, Matsui T. (1996) .Characterization of cattle copper deficiency in the Magdalena District. Livest. Prod. Sci. 47: 7-10.
- 4) Corah, L. (1996). Trace mineral requirements of grazing cattle. Anim. Feed Sci. Technol. 59: 61-70.
- 5) Costa, E.F.; Giuliadori M.J.; Titarelli, C.M.; Mattioli, G.A.; Ramirez, C.E. (1999) Intoxicación aguda con cobre en terneros y su posible patogenia. Rev. Therios 28: 167-171.
- 6) Costa, EF.; Fazzio, LE.; Traveria, GE.; Sánchez, RO.; Alvarado Pinedo, MF.; Mattioli, GA.; Otero, MM.; Chialva, M.; Romero, JR. (2003) Causas de mortandad y abortos en bovinos – Informe de 1163 casos entre 1986 y 2001 en la Provincia de Buenos Aires. Revista de Medicina Veterinaria. Enviado para su publicación.
- 7) Galey, F.D.; Maas, J.; Tronstad, R.J.; Woods, L.W.; Littlefield, E.S.; Wallstrum, R. and Dorius, L.C. (1991). Copper toxicosis in two herds of calves following injection with copper disodium edetate. J. Vet. Diagn. Invest. 3: 260-263.
- 8) Giuliadori, M.J.; Ramirez, C.E. and Ayala, M. (1997). Acute copper intoxication after a Cu-Ca EDTA injection un rats. Toxicology 124:173-177.
- 9) Jubb, K.V.F.; Kennedy, P.C. and Palmer, N. (1993) Pathology of Domestic Animals. Volume 2 pp. 398-400. Fourth edition, Academic Press, New York.
- 10) McDowell, L. R. (1992) Mineral in Animal and Human Nutrition. Academic Press, NY, USA.
- 11) Underwood, E. J. (1981) Copper, molybdenum and sulfur. The Mineral Nutrition of Livestock (2 ed.) Edit: Commonwealth Agric. Bureaux. Chapter 9: 91-111.
- 12) Van Niekerk, F.E.; Cloete, S.W.P.; Coetzer, W.A.; Du Plessis S.S.; Wellington, A.C. and Smith, W.A. (1994). An assesment of the toxicity of parenteral treatment with copper edta and copper heptonate in sheep. South African J. An. Sci. 65: 46-51.
- 13) Bradley Ch. H. (1993). Copper poisoning in dairy herd a mineral supplement. Can. Vet. J. 34: 287-292
- 14) Steffen, J.D.; Carlson, M.P.; Casper, H.H. (1997) Copper toxicosis in suckling beef calves associated whit improper admnistration of Cooper oxide boluses. J Vet Diagn Invest 9: 443- 447
- 15) Allen W. M; Mallinson C. B. (1984). Parenteral methods of supplementation whit copper and selenium. Vet. Rec. 114 : 451-454

Volver a: [Minerales, fisiología y suplementación](#)