CRISIS HEMOLÍTICA AGUDA EN OVINOS POR ACUMULACIÓN CRÓNICA DE COBRE EN EL ALTIPLANO DE JUJUY

Marin, R.E*

RESUMEN

Se describe un episodio de crisis hemolítica aguda por acumulación crónica de cobre en un rebaño de ovinos criollos de aproximadamente 1000 animales, ubicado en la localidad de Carayoc (22º01´05"s- 65º57´43" o, a 3705 mts snm) departamento de Santa Catalina de la región puna de Jujuy. Entre 24 y 48 hs posteriores a la aplicación de un medicamento inyectable polivitaminico-mineral que contiene cobre, en dosis y vía sugeridas por el laboratorio, se presentaron animales con signología nerviosa consistente en incoordinación, obnubilación, postración y muerte en pocas horas. En lapso de 5 días murieron 110 animales. Se realizó la necropsia de un ovino remitido para su estudio. Una semana posterior al episodio, se visitó el establecimiento y se examinaron clínicamente 4 animales al azar de dicho rebaño, realizando la extracción de sangre para evaluación de parámetros hepáticos y hemáticos, siendo luego sacrificados para su estudio. Los hallazgos anatomo e histopatológicos, análisis de orina y toxicológicos demuestran necrosis hepática y renal, hemoglobinuria y altos niveles de cobre en hígado y riñón en el caso natural estudiado. En los animales posteriormente examinados, los hallazgos clínicos, bioquímicos, anatomo e histopatológicos y la medición de cobre hepático y renal, demuestran lesión orgánica y funcional hepática grave con altos valores intrahepáticos de cobre sugiriendo un acumulo crónico del mismo, condicionando a dichos animales a niveles riesgosos y prehemolíticos. La aplicación del producto polivitamínico y mineral que contiene cobre adicional, y el procedimiento estresante propio del manejo de animales en la puna, sin instalaciones adecuadas, realizado para su aplicación, podría haber actuado como efecto gatillo desencadenando la crisis hemolítica severa con altísima mortandad en la majada. Este caso aporta al conocimiento de la problemática sanitaria en la puna, con zonas ricas en cobre en el suelo, presumiéndose elevadas cantidades de cobre en agua y pastos, y demuestra fallas en el asesoramiento y expendio de zooterápicos, sin la verificación previa de las carencias que pretende solucionarse con la administración de productos de éste tipo, considerando la alta susceptibilidad de los ovinos al exceso de cobre en la dieta.

**Médico Veterinario. Ministerio de Producción de Jujuy. Ascasubi 292.*

raulemarin@hotmail.com

SUMMARY

CHRONIC COPPER POISONING IN SHEEP OF THE PUNA REGION OF THE JUJUY PROVINCE, ARGENTINA,

The problem arises in a sheep flock of about 1000 animals, located in the town of Carayoc (22 º 01'05 s "65 º 57'43 o", to 3705 m asl) department of Santa Catalina in the Puna region of Jujuy. Between 24 and 48 hours after application of an injectable multivitamin-mineral containing copper, dose and route suggested by the

laboratory, animals were presented with signology consisting nervous incoordination, lethargy, prostration and death within of few hours. In five days 110 animals were died. Necropsy was performed in an ovine submitted for examination. A week after the episode, were visited the establishment and 4 animals were examined clinically random that herd, making blood collection for evaluating liver and haematological parameters, then being killed for study. The anatomical and histopathological findings, toxicological results and urinalysis, showed renal and hepatic necrosis, hemoglobinuria and high copper levels in liver and kidney in the natural case study. In animals subsequently examined the clinical, biochemical, anatomical and histopathological and liver copper measurement and impairment show organ damage and severe liver function and intrahepatic high copper values, suggesting a chronic accumulation thereof, conditioning the animals to levels risky and prehaemolítics. The application of multivitamin and mineral product containing additional copper, and the procedure of handling stressful own animals in the highlands, made for use, may have acted as a triggering effect causing severe hemolytic crisis with high mortality in the flock. This case shows contributes to the knowledge of the health problems in the highlands with copper-rich areas on the floor, presuming high amounts of copper in water and pasture, and demonstrates failures in the advice and sale of zootherápics products without prior verification of aimed remedied deficiencies in the administration of such products, considering the high susceptibility of sheep to excess dietary copper.

INTRODUCCION

La Puna es una región fitogeográfica ubicada al oeste de la provincia de Jujuy, caracterizada por las altas mesetas y montañas de una altura promedio superior a los 3.800 metros sobre el nivel del mar. El clima es frío y seco, y presenta una gran amplitud térmica. Las escasas lluvias son estivales y se manifiestan de manera torrencial, con registros de 200 a 400 mm anuales. La ganadería de altura en la puna jujeña se caracteriza por ser un sistema mixto (ovinos, caprinos y camélidos, y escasos bovinos), con deficiente manejo nutricional y sanitario, destinado a la subsistencia del grupo familiar. La población de ovinos en Jujuy está estimada en 453.515 cabezas (CNA 2002), de las cuales el 77,16% se encuentra en la zona de Puna. El cobre es un nutriente esencial pero también puede resultar tóxico para los animales domésticos. Los ovinos son particularmente susceptibles, posiblemente relacionado con la incapacidad de incrementar la excreción biliar de cobre en respuesta al consumo elevado del mismo (2). El metabolismo del cobre en ovinos es complejo, y está influenciado por variables referentes a la raza, edad y a minerales antagonistas del cobre, como sulfatos, molibdeno y hierro. (2,5,7). Numerosas fuentes de cobre están disponibles en el medio ambiente. La interacción del cobre con molibdeno y sulfatos son críticas en la absorción del cobre, particularmente en rumiantes y necesita ser evaluado en la dieta. Deficiencias de molibdeno producen un incremento de la absorción del cobre a nivel intestinal (7). La biodisponibilidad del cobre en rumiantes está limitada a la cantidad de molibdeno y sulfuro ingerida, los cuales forman en el rumen, tiomolibdatos que reaccionan con el cobre formando sales insolubles de cobre no absorbibles. Relaciones cobre/molibdeno de 6:1 a 10:1 son

recomendables para prevenir la acumulación excesiva de cobre en el hígado. Niveles de sulfatos mayores al 0,35 % reducen la absorción de cobre a nivel intestinal, al igual que otros minerales como zinc y hierro (7). El cobre absorbido en el torrente sanguíneo es distribuido en el hígado, riñones y cerebro, donde es depositado. Los hepatocitos acumulan cobre dentro de los lisosomas en forma de ceruloplasmina, la cual queda disponible para uso corporal de esa forma. Cuando los niveles de acumulación de cobre en hígado alcanzan niveles tóxicos, ocurre necrosis hepática liberando grandes cantidades de cobre al torrente sanguíneo produciendo eritrolisis y hemoglobinuria. Este exceso de cobre es absorbido por los riñones causando elevados niveles de cobre renal. Otros órganos que reciben el cobre excedente son la médula ósea y el cerebro, pero con mucha menor relevancia (7). En la Argentina se describen casos de intoxicación crónica por cobre en ovinos de tambo asociado al consumo de un alimento balanceado no formulado para ovinos (8) y de cabaña (9) y recientemente se comunico un caso en carneros alimentados con ración comercial formulada para la especie pero con elevados valores de cobre en la misma (1). La descripción del presente caso aporta conocimiento sobre una nueva problemática sanitaria en el altiplano jujeño.

Materiales y métodos

Descripción del caso

El problema se presento en octubre de 2010, en un rebaño de ovinos criollos de aproximadamente 1000 animales, ubicado en la localidad de Carayoc (22º01´05”s- 65º57´43” o, a 3705 mts snm) departamento de Santa Catalina de la región puna de Jujuy. Entre 24 y 48 hs posteriores a la aplicación de un medicamento inyectable polivitamínico-mineral que contiene cobre, en dosis y vía sugeridas por el laboratorio, se presentaron animales con signología nerviosa consistente en incoordinación, obnubilación, postración y muerte en pocas horas de curso clínico. En un lapso de 5 días murieron 110 animales. (Foto 1)Los propietarios presentaron un animal para su estudio diagnóstico, realizándose la necropsia diagnostica y estudios complementarios. Una semana posterior al episodio se visito el establecimiento y se realizaron actividades diagnosticas complementarias.

Necropsia

En la necropsia del caso natural las mucosas oculares y orales presentaban tinte amarillento, estado corporal regular sin grasa de cobertura subcutánea. Grasa subescapular, intraabdominal y mesentérica de coloración intensamente amarillenta. El hígado de bordes redondeados, coloración rojo vinosa, con patrón hemorrágico lobulillar severo generalizado tanto en superficie como al corte(Foto 2 y 4). Corazón presenta hemorragias subpericárdicas, con sectores congestivos y blanquecinos del miocardio. Riñones con sectores de coloración negruzca en la superficie y aspecto pálido de la corteza al corte. La vejiga contiene orina intensamente oscura color café (Foto 3). Se tomaron muestras de orina para análisis físico-químico, de hígado y riñón para toxicología e histopatología.

Histopatología

En hígado se observa necrosis hemorrágica periacinar, y degeneración hepatocelular periportal. No se observan infiltrados inflamatorios, mientras que en riñones se observó necrosis glomerular y de túbulos proximales y presencia de material acidofilo en túbulos colectores (Foto 5)

Toxicología

La medición de cobre fue de 750 ppm en hígado y de 44 ppm en riñón

Análisis físico-químico de orina: Demuestra altos niveles de hemoglobinuria

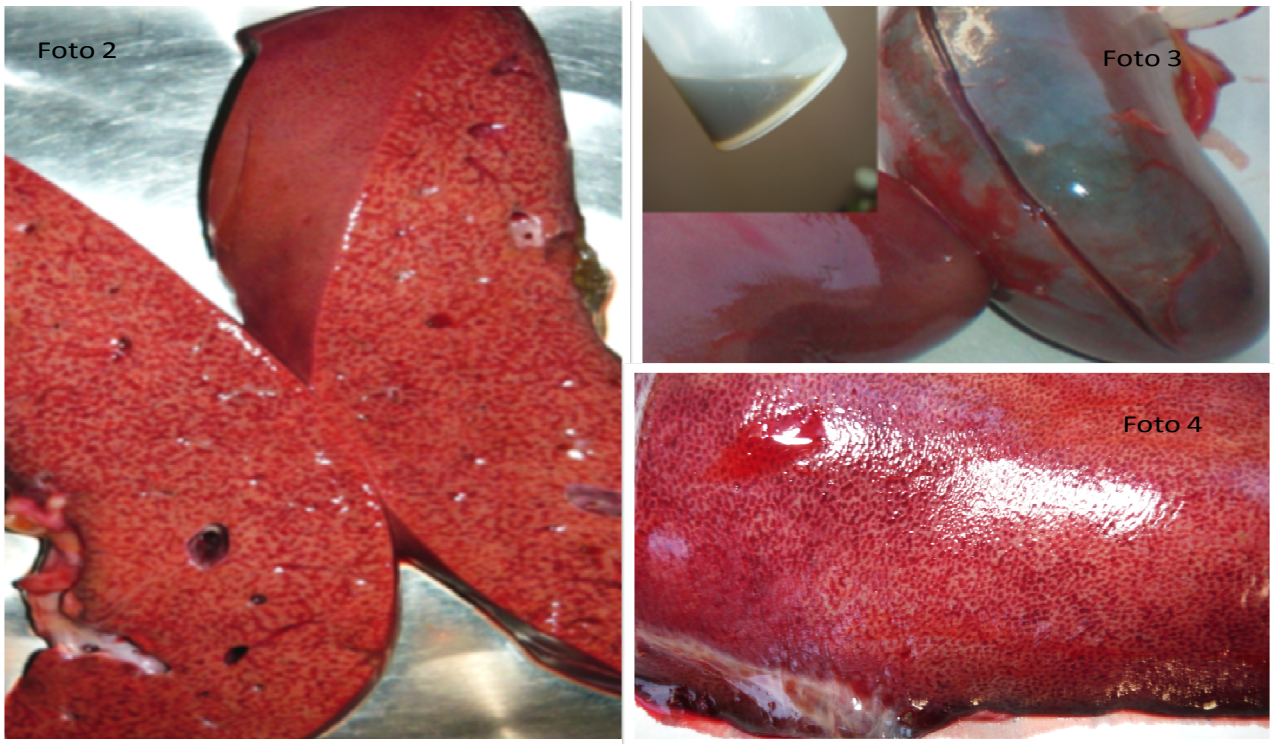

Foto 2: Hígado al corte con patrón lobulillar hemorrágico marcado. Foto 3. Hemoglobinuria y riñones oscuros. Foto 4. Hígado. Patrón lobulillar hemorrágico en la superficie del órgano

Actividad complementaria de diagnostico

Una semana posterior al episodio se visito el establecimiento y se examinaron clínicamente 4 animales al azar de dicho rebaño, realizando la extracción de sangre para evaluación de parámetros hepáticos y hemáticos, siendo luego sacrificados para su estudio.

Necropsias

Las necropsias de los animales sacrificados mostraron estado corporal regular, sin grasa de cobertura. Líquido intraabdominal en cantidad moderada. Bazo reactivo moderado. Hígados con aspecto moteado regular en grado variable en los diferentes animales, encontrándose 2 de ellos con coloración ocre y patrón lobulillar marcado (Foto 6). Se tomaron muestras de hígado para estudios histopatológicos y toxicológicos, y riñón en un solo caso para estudios toxicológicos.

Histopatología

La histopatología de los animales sacrificados, muestra en hígado degeneración hepatocelular severa, en disposición marcadamente centrolobulillar, con necrosis celular focal y apoptosis. Proliferación fibrosa portal y proliferación moderada de conductillos biliares, con agregados leucocitarios aislados de polimorformonucleares y moderados infiltrados mononucleares intraportales e intraparenquimatosos en sectores de aparente reparación. Presencia abundante de macrófagos globosos pigmentados de color ocre

intraparenquimatosos y periportales. (Foto 7) Aparentes células de cobre (Coopers cells) en sectores periportales. Puntillado marcado de color ocre intrahepatocitario (Foto 8).

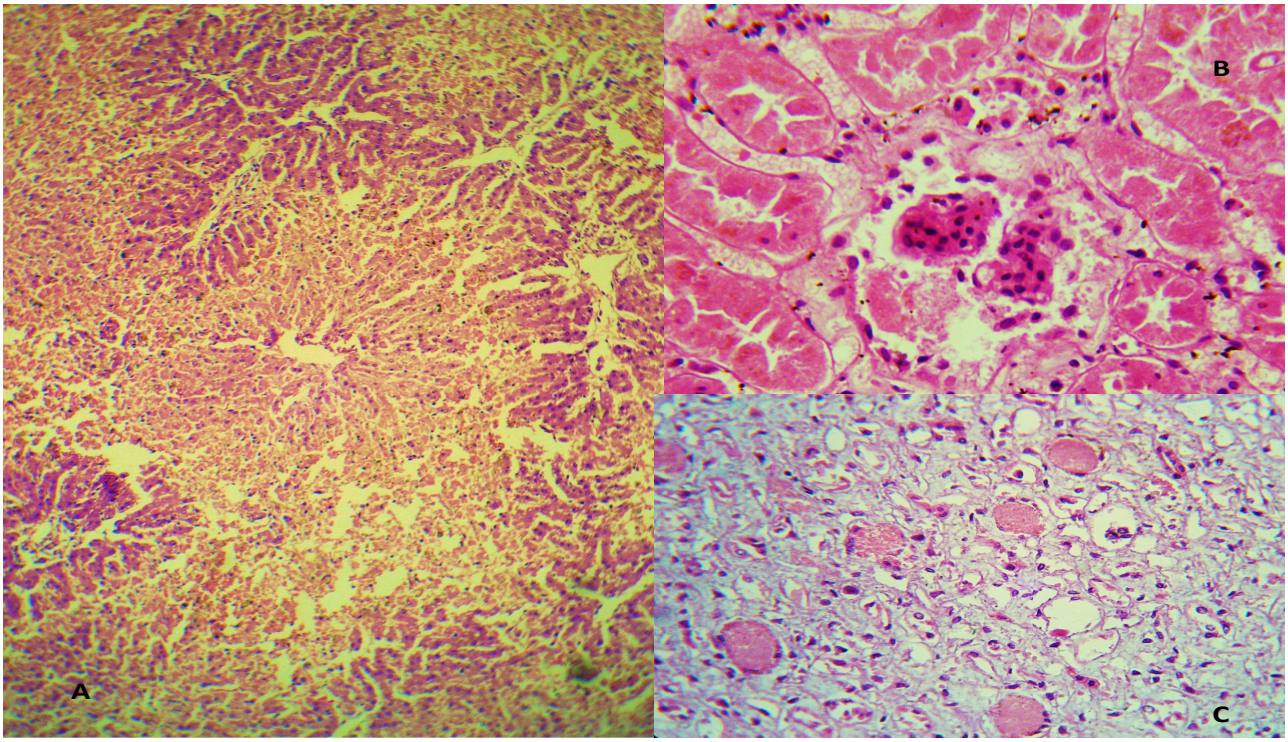

Foto 5: Caso natural: Necrosis periacinar (centrolobulillar) hepática (A). Riñón. Necrosis glomerulotubular aguda (B) y material acidofilo intratubular (C)

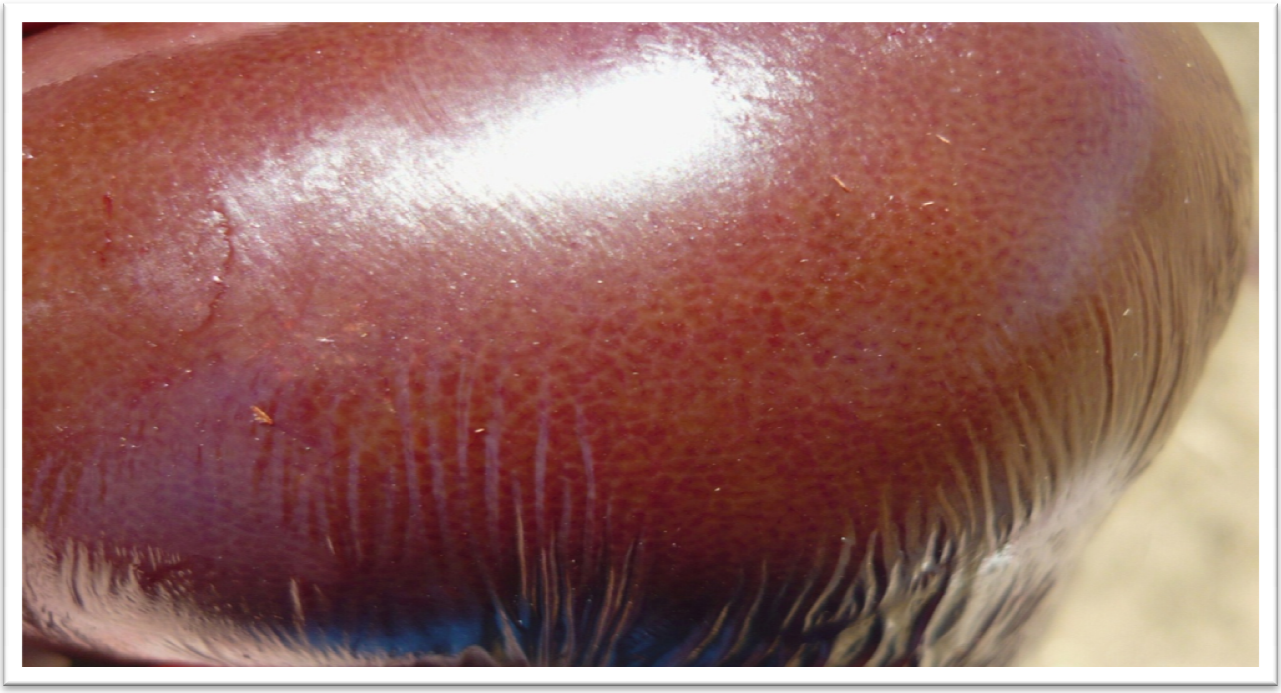

Foto 6: Animal sacrificado. Hígado color ocre. Superficie hepática con patrón lobulillar marcado generalizado.

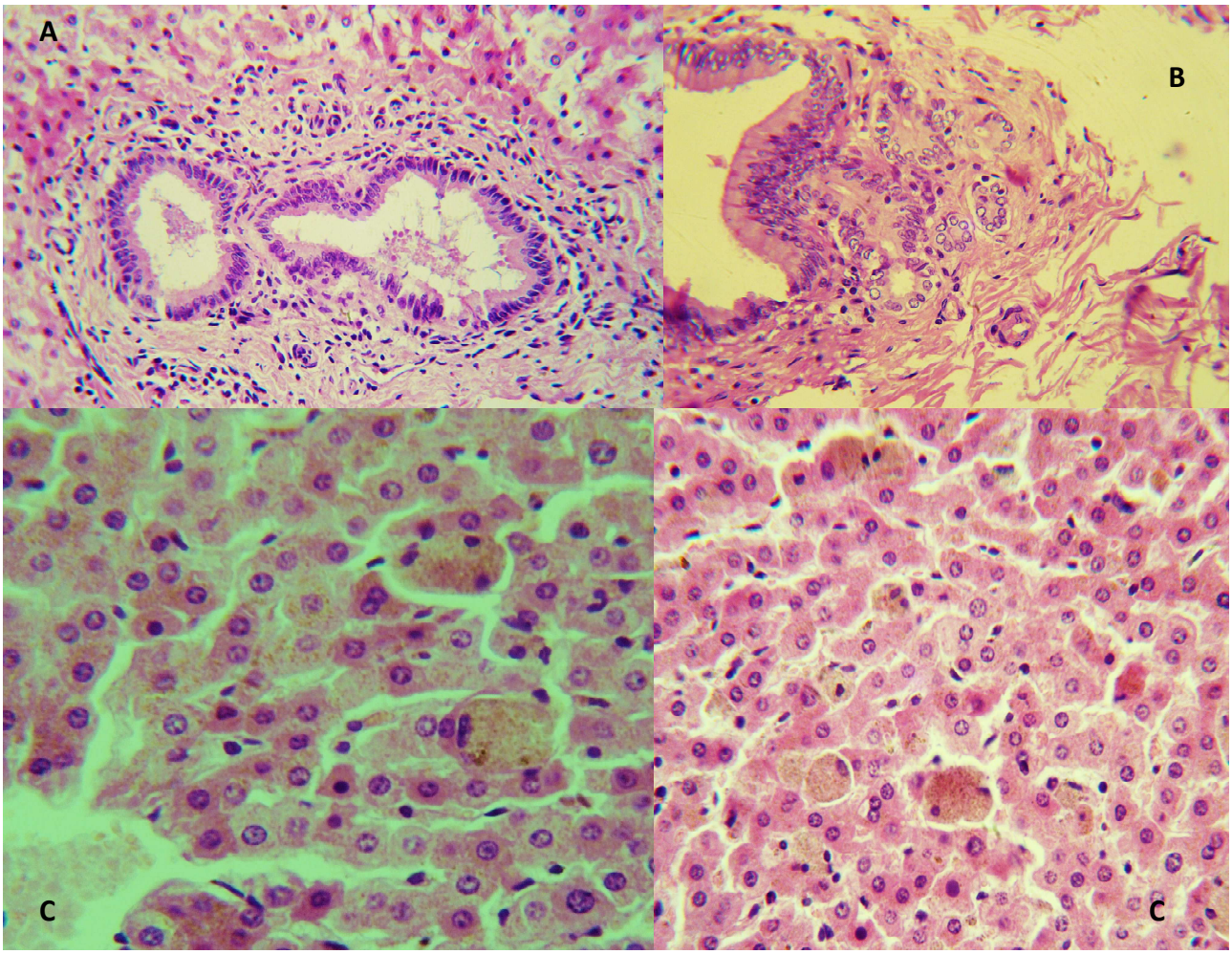

Foto 7: Animal sacrificado. Hígado: Fibrosis periportal (A), proliferación de conductillos biliares (B), Degeneración y necrosis periacinar (centrolobulillar). (C) Células globosas conteniendo material granular fino color ocre (C y D)

Toxicología

La medición de cobre en los 4 animales sacrificados fue: Animal 1: hígado 775 ppm, riñón 35 ppm; mientras que los valores en hígado de los animales 2, 3 y 4 fueron de 4205 ppm, 2312 ppm y 662 ppm respectivamente. Los valores en sangre de los animales sacrificados demostraron elevados niveles de GOT(AST) y bilirrubina total e indirecta, acompañados de bajos niveles de glóbulos rojos y hematocrito.

Bioquímica sanguínea y medición de cobre

Los valores hallados en sangre demuestran alteración funcional hepática, con elevaciones de GOT, GGT, elevación de bilirrubinemia, y alteraciones hemáticas, principalmente disminución del hematocrito y leucopenia severa, en algunos casos sin posibilidad de medición, en concordancia con altos niveles de cobre intrahepáticos. En el cuadro 1 se resumen los valores bioquímicos hallados junto a los valores de cobre hallados en los órganos

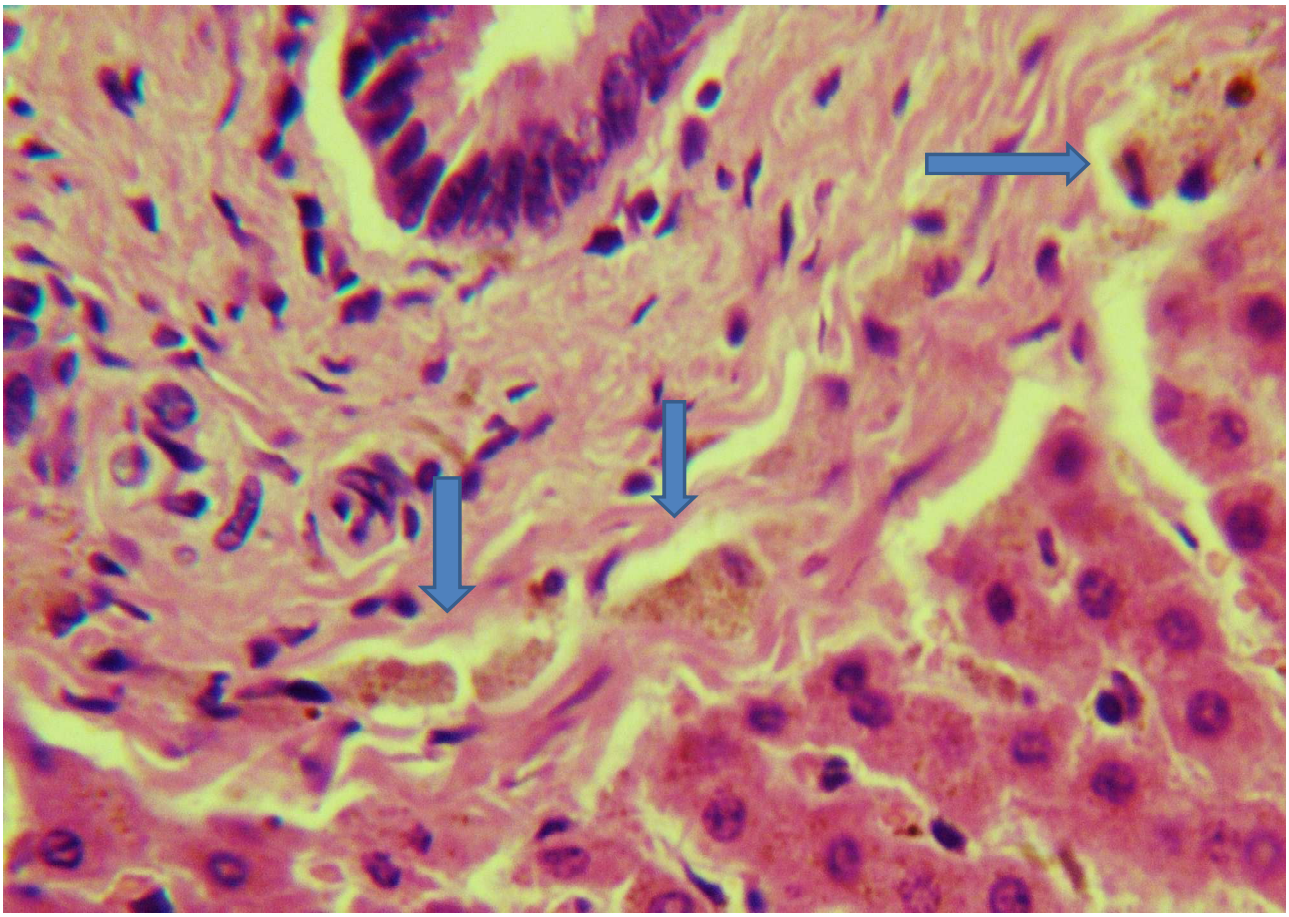

Foto 8. Células de cobre en sectores periportales (flechas). Puntillado ocre intrahepatocitario

DISCUSIÓN

La intoxicación por cobre en ovinos puede ser aguda o crónica y ha sido reportada en la mayoría de las áreas de producción ovina del mundo. La forma crónica es la más común en su presentación y está asociada con ingestas prolongadas donde el cobre es eficientemente absorbido. La acumulación crónica de cobre tiene 2 fases distintivas: La fase prehemolítica y la hemolítica. En la primera el cobre se acumula durante tiempo prolongado causando diferentes niveles de daño hepático, pero con ausencia de sintomatología clínica evidente. En la fase hemolítica el ión cobre es liberado súbitamente al torrente sanguíneo (6). Aunque el hígado tiene capacidad de acumular cobre, cuando las concentraciones del mismo en el órgano alcanzan niveles superiores a 750 ppm, se desarrolla necrosis periacinar (centrolobulillar) con elevación plasmática de GOT (AST), liberando súbitamente altas concentraciones de cobre al torrente sanguíneo causando una crisis hemolítica y consecuente daño renal grave (2,5). Una intensa hemólisis se inicia cuando la concentración de glutatión disminuye en el eritrocito. El cobre también se combina con sulfidrilos produciendo radicales libres, oxidando temporalmente el hierro de la hemoglobina interfiriendo en el transporte de oxigeno en el organismo. La hemoglobina, los radicales libres, el ion cobre y el hierro generados en la hemólisis causan insuficiencia renal grave por necrosis tubular y glomerular. (6).

Cuadro 1: Valores hemáticos y niveles de cobre en animales sacrificados

	ovino 1	ovino 2	ovino 3	ovino 4
FA	101 UI/L	53	47	167
Prot totales	5,92 g/dl	6,24	6,11	5,86
alb	3,04 g/dl	3,18	3,19	2,98
glob	2,88 g/dl	3.06	2,92	2,88
A/G	1.05	1.04	1,09	1,03
GOT	80 UI/L	223	190	95
GTP	16	104	232	13
Hematocrito	31%	33%	34	S/D
Bilirrubina total	0,97 mg/dl	0,99	1,18	S/D
BD	0,17 mg/dl	0,2	0,26	S/D
BI	0,80 mg/dl	0,79	0,92	S/D
Cu riñón	35 ppm	S/D		S/D
Cu higado	775 ppm	4250 ppm	2312 ppm	662 ppm
hematies	S/D	7,29	7,52	S/D
Leuc	S/D	800 /mm3	150/mm3	S/D
Form.leuc	S/D	Sin conteo posible	Sin conteo posible	S/D
plaquetas	S/D	180 mil/mm3	192 mil/mm3	S/D

El inicio de la fase hemolítica puede ser espontánea, pero generalmente está asociada a alguna situación estresante como ejercicios vigorosos (3), ayuno con la aplicación simultánea de antihelmínticos, cambios de medidas de manejo y transporte de animales hacia ferias ganaderas, junto a la alta ingesta de alimentos concentrados pueden precipitar las crisis hemolíticas (2,7) También se citan las practicas de esquila, manejo y épocas de parto como situaciones desencadenantes de crisis hemolíticas (9). Los hallazgos pos mortem muestran marcada ictericia, hígado distendido, riñones oscuros y hemoglobinuria (2, 3, 5,6). Histológicamente el hígado presenta fibrosis portal moderada a severa difusa, necrosis hepatocelular centrolobulillar (periacinar) y coléstasis intracanalicular, con hepatitis multifocal moderada. Las lesiones renales se caracterizan por necrosis tubular (3,6, 7). Status spongioso ha sido reportado en la sustancia blanca del sistema nervioso central (3). La concentración de cobre en hígado y riñón de los animales afectados a partir de 1000 ppm y 50 ppm respectivamente es confirmatorio del diagnostico (2,5). Los niveles de cobre en suero pueden ser difíciles de interpretar. Aún cuando los niveles de cobre acumulado en hígado sean altos, los niveles de cobre en el suero no se elevan hasta tanto no ocurra necrosis hepatocelular, y esta elevación puede

ser transitoria y rápidamente volver a su estado normal debido a la reabsorción hepática si el daño es moderado a ese nivel. Sin embargo los niveles de cobre en suero pueden ser altos en casos donde la compensación hepática falla. La medición de cobre en hígado y riñón es confirmatorio, sin embargo se debe tener en cuenta que el hígado puede liberar cantidades de cobre acumulado hasta quedar con niveles no tóxicos en el órgano, resultando en estos casos los niveles de cobre en riñón excesivamente altos (7). En un estudio retrospectivo sobre 112 casos de intoxicación crónica por cobre los valores hallados en hígado y riñones fue de 268.5+-100.4 ppm y 49.9+-36.2 ppm respectivamente. Los valores de riñón estuvieron fuertemente incrementados en relación a los valores hallados en el hígado en animales que murieron con crisis hemolíticas, por eso el riñón es considerado el órgano de elección para dicha medición (10). Los valores normales de cobre en hígado oscilan en un rango de 10-50 ppm. Concentraciones por arriba de 150 ppp en hígado y mayores a 15 ppm en riñón están asociadas a toxicosis por cobre (3). El mejor diagnóstico en la fase prehemolítica es la elevación de la actividad enzimática hepática, en especial la glutamiltransferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (AST/GOT) y la glutamato deshidrogenasa (6, 7).

Los procedimientos complementarios realizados en la majada problema muestran disfunción hepática, con alteraciones estructurales orgánicas severas, tanto de cambios hepatocelulares asociados a degeneración y necrosis, como alteraciones crónicas a nivel portal, conjuntamente con altos niveles de cobre intrahepático como causante de dichas alteraciones, sugiriendo un acúmulo crónico del mismo a nivel hepático. La signología observada, los datos anatomopatológicos y el nivel de cobre renal avalan el diagnóstico establecido en la mortandad. El estudio posterior en animales de la majada demuestra que se encuentran en niveles riesgosos y pre hemolíticos. La aplicación del producto polivitamínico y mineral que contiene cobre adicional, y el procedimiento estresante propio del manejo de animales en la puna, careciendo de instalaciones adecuadas para su manejo, como mangas o corrales necesarios, lo que obliga a aprehender cada animal y voltearlo para la realización de prácticas sanitarias, podría haber actuado como efecto gatillo desencadenando la crisis hemolítica severa con altísima mortandad en la majada. La descripción confirmatoria de éste caso aporta el diagnóstico de una nueva problemática sanitaria en la puna, con zonas ricas en cobre en el suelo, presumiéndose por consecuencia elevadas cantidades de cobre en agua y pastos, lo cual será motivo de futuros estudios. Por otro lado, se abre un interrogante en cuanto al asesoramiento y expendio de zooterápicos, sin la verificación previa de las carencias que pretende solucionarse con la administración de productos de éste tipo, considerando la susceptibilidad de los ovinos al exceso de cobre en la dieta.

BIBLIOGRAFIA

1-Aguilar, M y Robles, C. Intoxicación crónica por cobre en ovinos. XIX Reunión Técnica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico, Buenos Aires, 7,8 y 9 de Noviembre de 2012.

2- Aitken I.D. 2007. Diseases of Sheep. Fourth Edition Edited by Blackwell Publishing

3-Beasley V, Veterinary Toxicology, (Ed.) International Veterinary Information Service,Ithaca NY (www.ivis.org), 1999; A2652.0899 Toxicants that Cause Hemolysis (Last Updated: 9-Aug-1999) V. Beasley,

4- Di Paolo, L.A;. Ancinas, M. D; Travería, G. E. y. Romero, J. R. 2008. Crisis hemolítica aguda en ovinos, asociada al consumo crónico de cobre: descripción de un caso. Vet. Arg., 25(244):251-257.

5-Hindson J.C. and. Winter A.C. 2002. Manual of Sheep Diseases, Second Edition by Blackwell Science Ltd.

6- Ortolani, E. L y Hamad Minervino, A.H. Copper toxicity in sheep. Proceedings of the XXVI World Buiatrics Congress Nov. 14-18, 2010. Santiago de Chile, Chile

7- Plumlee, K. 2004. Clinical Veterinary Toxicology, COOPER Robert B. Moeller, Jr, pp: 195-197 edit by Mosby, USA

8- Robles, C.A, Uzal, F.A y Olaechea, F.V. 1993. Intoxicación crónica por cobre en ovinos lecheros. Vet.Arg, Vol X, N°92.

9- Pugh D.G . 2002. Sheep and goat medicine. Edited by D.G.Pugh.-1st ed.

10- Villar, D.1, Carson, T.L.1, Janke, B.H. 1, Pallarés, F.J. 1,2, Fernández, G. 1, Kinker, J.A. 1

Retrospective study of chronic copper poisoning in sheep. Estudio retrospectivo de casos de intoxicación por cobre en ovejas. An. Vet. (Murcia) 18: 53-60 (2002).