

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**DEFICIENCIA DE COBRE EN BOVINOS: REPORTE DE UN CASO EN TERNEROS
DE RECRÍA EN EL NORESTE DE URUGUAY**

Por

**Nicolás AMBROSONI MUGUERZA
Robert Sebastián ALVEZ SOSA**

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación Medicina Veterinaria y Producción
Animal

MODALIDAD estudio de caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2025**

Tesis de grado aprobada por:

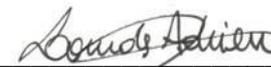
Presidente de mesa:


German Antúnez

Segundo miembro (Tutor):


Carlos Schild

Tercer miembro:


Lourdes Adrien

Cuarto Miembro (Co-tutor):


Gustavo Maldini

Fecha:

27 Enero 2025

Autores:


Nicolás Ambrosoni


Sebastián Alvez

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que nos acompañaron y apoyaron durante este largo y enriquecedor camino.

En primer lugar, a nuestras familias y amigos, quienes estuvieron presentes en cada paso, brindándonos su apoyo incondicional y alentándonos a seguir adelante en los momentos difíciles.

Un especial agradecimiento a nuestro tutor, el Dr. Carlos Schild, cuya dedicación, conocimiento y guía fueron fundamentales para la realización de esta tesis. Desde el primer día, su compromiso y disposición marcaron la diferencia, permitiéndonos superar los desafíos del camino.

También agradecemos al Dr. Gustavo Maldini, nuestro co-tutor, por su acompañamiento y apoyo durante el proceso.

Agradecemos al Ingeniero Agrónomo Matías Orihuela por su valiosa colaboración en el estudio de suelos, que fue clave para el desarrollo de este trabajo.

Finalmente, a la Facultad de Veterinaria y a la Universidad de la República, por permitirnos formarnos en esta hermosa carrera, y a todos nuestros compañeros de generación, quienes, con sus conocimientos y experiencias compartidas, contribuyeron a nuestro aprendizaje y crecimiento profesional.

A todos ellos, ¡muchas gracias!

TABLA DE CONTENIDO

Tesis de grado aprobada por:	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	6
1. RESUMEN	7
2. SUMMARY	8
3. INTRODUCCIÓN.....	9
4. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	10
4.1. Definición.....	10
4.2. Breve reseña histórica.....	10
4.3. Rol fisiológico, absorción, almacenamiento, eliminación y requerimientos.	10
4.4. Etiología y epidemiología.....	11
4.5. Patogenia.....	12
4.6 Signos clínicos	14
4.7 Lesiones	15
4.8 Diagnóstico	15
4.9. Diagnóstico diferencial.....	17
4.10. Tratamiento y control	18
5. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS EN URUGUAY	18
6. HIPÓTESIS	19
7. OBJETIVOS	20
7.1 Objetivo general.	20
Describir un brote de deficiencia de Cu en un rodeo de recría, ubicado en el departamento de Tacuarembó.....	20
7.2 Objetivos específicos.....	20
8.1. Datos del rodeo (descripción del caso)	20
8.2. Muestreos y análisis de laboratorio	21
8.3 Análisis Estadístico	22
9. RESULTADOS	22
9.1 Datos epidemiológicos, signos clínicos y lesiones	22
9.2 Datos agroclimáticos	25

9.3 Datos del suelo, forraje y agua de los potreros donde ocurrieron los casos	26
9.4 Concentración de Cu en hígado, hueso y heces de los animales necropsiados	28
10. DISCUSIÓN	29
11. CONCLUSIÓN.....	31
12. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	32

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1. Ubicación geográfica del establecimiento en Uruguay.....	21
Figura 2. Terneros con deficiencia de Cu.....	23
Figura 3. Lesiones macroscópicas de terneros con deficiencia de Cu.....	24
Figura 4. Lesiones microscópicas de terneros con deficiencia de Cu.....	25
Figura 5. Mapa con datos agroclimáticos.....	26
Figura 6. Mapa del predio con curvas de nivel.....	28

Tablas

Tabla 1. Frecuencia de los principales signos clínicos descritos en la bibliografía internacional	14
Tabla 2. Valores de referencia de Cu en suero según bibliografía internacional	16
Tabla 3. Valores de referencia de Cu en hígado según bibliografía internacional	16
Tabla 4. Valores de referencia de Cu en dieta según bibliografía internacional	17
Tabla 5. Valores de referencia de Cu en pelo según bibliografía internacional	17
Tabla 6. Datos de agua obtenida de cañadas de los potreros donde se observaron animales con signos clínicos de la deficiencia de Cu.....	27
Tabla 7. Datos de suelo obtenido de potreros donde se observaron animales con signos clínicos de deficiencia de Cu.....	27
Tabla 8. Datos de forraje de potreros donde se observaron animales con signos clínicos de deficiencia de Cu.....	27
Tabla 9. Datos de la concentración de minerales en las muestras de hígado de animales necropsiados, que evidenciaban signos clínicos de la deficiencia de Cu.	29
Tabla 10. Datos de análisis coprológicos de animales con y sin signos clínicos de deficiencia de Cu.....	29

1. RESUMEN

La deficiencia de cobre es una enfermedad de los ruminantes que pastorean o consumen dietas con bajas concentraciones de este mineral. El objetivo de esta tesis fue describir un brote de carencia de cobre en terneros de recría. Para este estudio se registraron datos epidemiológicos y signos clínicos, se realizaron 3 necropsias, se tomaron muestras de múltiples órganos para histopatología y parasitología, así como muestras de hígado, hueso, forraje y suelo para medir la concentración de minerales. Además, se evaluó la disponibilidad de forraje, se obtuvieron datos climáticos y de elevación del suelo de los potreros problema. El brote ocurrió en un establecimiento ubicado en las Toscas de Caragatá (Tacuarembó) en un periodo de 5 meses (diciembre de 2019 a abril de 2020) donde 60 de 208 terneros enfermaron y 10 murieron evidenciando signos clínicos de diarrea, mala condición corporal, debilidad, dificultades para caminar y levantarse, obnubilación, acromotriquia y edema submandibular. Un animal murió súbitamente mientras era llevado a los corrales. Las principales lesiones fueron edema en varios órganos incluyendo tejido subcutáneo, abomaso, mesenterio del colon y pulmones. Todos los animales tenían hemosiderosis difusa en el bazo y en varios linfonódulos. En dos animales había severa a moderada osteopenia (467 ± 5 mg/cc, valores de referencia [VR]: >700). En un animal había fibrosis severa alrededor de las venas centrolobulillares y el corazón tenía leve degeneración y atrofia de cardiomiocitos e inflamación histiocítica. La concentración de Cu estaba por debajo de los VR en todas las muestras incluyendo suelo 2,05 ppm (VR: 10 ppm), forraje 4 ppm (VR: 10 ppm) e hígado 57 ppm (VR: 75-300 ppm), mientras los principales minerales antagonistas incluyendo molibdeno y azufre estaban en el rango normal. En dicha región hubo, en un periodo de 6 meses previos al brote, 142 mm/mensuales extra de precipitaciones (lluvias) en comparación con los registros pluviométricos de los últimos 30 años para el mismo periodo y región. Adicionalmente los potreros donde ocurrieron los casos eran anegables. En este estudio las condiciones epidemiológicas, signos clínicos, lesiones y evaluación del perfil mineral en el sistema suelo-forraje-animal fueron consistentes con la deficiencia de cobre. En Uruguay esta enfermedad ocurre esporádicamente, siendo la concentración de cobre en la dieta, lluvias previas y la elevación del potrero los principales factores implicados en la ocurrencia de la enfermedad. El impacto económico de esta deficiencia aún no está muy claro en el país, sin embargo podría estar afectando la producción ganadera dado que la gran mayoría de las pérdidas generadas son subclínicas.

2. SUMMARY

Copper deficiency is a disease that affects ruminants grazing in native grasslands or intaking diets with low concentration of this mineral. The aim of this thesis was to describe an outbreak of copper deficiency in growing beef cattle. For this study, epidemiological data and clinical signs were recorded, and three necropsies were performed. Multiple organ samples were collected for histopathology and parasitology, and samples of bone, liver, forage, and soil were taken to measure mineral concentrations. Additionally, forage availability was evaluated, and weather condition and elevation of the land data from the affected paddock were obtained. The outbreak occurred at a beef cattle ranch from “Las Toscas de Caraguatá”, Tacuarembó, over 5-month period (December 2019 to April 2020) 60 out of 208 young steers became ill and 10 died. Clinical signs included diarrhea, poor body condition, weakness, difficulty to walk and stand, obnubilation, achromotrichia, and submandibular edema. One animal died suddenly while being moved to the management-pen. The main lesions found were edema in several organs, including subcutaneous tissue, abomasum, colon, and lungs. All animals exhibited diffuse hemosiderosis in the spleen and several lymph nodes. Two animals had severe to moderate osteopenia (467 ± 5 mg/cc, reference value [RV]: >700). In one animal, there was severe fibrosis around the centrilobular veins of the liver, and the heart showed mild degeneration and atrophy of cardiomyocytes and histiocytic inflammation. Copper concentrations were below reference values in all samples, including soil (2.05 ppm, RV: 10 ppm), forage (4 ppm, RV: 10 ppm), and liver (57 ppm, RV: 75-300 ppm). In contrast, the main antagonistic minerals, molybdenum and sulfur, were within normal ranges. In the region, there was an additional 142 mm of monthly rainfall in the 6 months before outbreak compared to the average rainfall for the same period over the last 30 years. Additionally, the affected paddock was prone to flooding. The epidemiological conditions, clinical signs, lesions, and mineral profile evaluation of the soil-forage-animal system were all consistent with copper deficiency. In Uruguay, this disease occurs sporadically, being dietary copper concentration, previous rainfall, and paddock elevation the main factors involved in its occurrence. Although the economic impact is not fully understood in the country, this deficiency could be affecting livestock production due to the main losses being subclinical.

3. INTRODUCCIÓN

El concepto de mineral como nutriente fundamental se conoce desde el año 1928, cuando se realizaron los primeros ensayos en animales de laboratorio alimentados con dietas purificadas (Suttle, 2010). Para el año 1970, 29 minerales eran reconocidos como esenciales, 7 macrominerales y 22 microminerales según su nivel de requerimientos diarios en la dieta. Tradicionalmente los macrominerales esenciales incluyen calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg), potasio (K), sodio (Na), cloro (Cl) y azufre (S); mientras que los principales microminerales o elementos trazas son el hierro (Fe), yodo (I), cromo (Cr), cobre (Cu), cobalto (Co), manganeso (Mn), molibdeno (Mo), zinc (Zn) y selenio (Se) (McDowell, 2003). Estos nutrientes esenciales deben estar presentes en las dietas en forma y cantidad específica, debido a que no pueden ser sintetizados total o parcialmente por el organismo (Mattioli, 2019). Concentraciones menores a las requeridas por el organismo conducen a las deficiencias minerales (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Suttle, 2010).

El Cu es uno de los microelementos esenciales para los animales y plantas. La deficiencia de Cu es una de las deficiencias de microminerales más frecuentes en rumiantes que pastorean campos naturales (McDowell, 2003; Suttle, 2010). Esta deficiencia puede ser primaria, cuando el consumo dietético es insuficiente, o secundaria cuando el consumo es suficiente pero está alterada la utilización del Cu por parte de los tejidos (Constable et al., 2017). En Uruguay hay antecedentes que demuestran concentraciones bajas de Cu en suelo, pasto, sangre e hígado de bovinos principalmente de la región litoral sur y este del país (Carriquiry et al., 2018; Carriquiry & Frade, 2017; Cuenca et al., 1981; Ungerfeld, 1998), sin embargo, aún no está claro la frecuencia u ocurrencia de la deficiencia de Cu y tampoco hay estudios que reporten las principales lesiones asociadas a esta enfermedad en terneros de sobre año.

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

4.1. Definición.

La deficiencia de Cu es una enfermedad carencial, que puede ser primaria o secundaria, que ocurre principalmente en rumiantes que pastan campos naturales con <10 ppm de Cu kg/MS y/o con >4 ppm de Mo kg/MS o >2 g de S kg/MS, y que cursa clínicamente con diarreas, acromotriquia, anemia, edemas, ataxia enzoótica y/o fracturas espontáneas y subclínicamente con pérdidas de peso y coinfecciones debido a fallas inmunológicas (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Riet-Correa et al., 2023; Smith, 2014).

4.2. Breve reseña histórica.

No fue hasta principios del siglo XIX que el Cu se encontró en los tejidos vegetales y animales. Los primeros investigadores creían que las concentraciones de Cu en plantas y animales representaban una contaminación accidental del suelo (McDowell, 2003). En 1928, Hart y sus colaboradores descubrieron que el Cu era esencial para el crecimiento y formación de hemoglobina en ratas. Este importante descubrimiento pronto fue seguido por la evidencia de que el Cu es esencial para el crecimiento y para la prevención de una amplia gama de trastornos clínicos y patológicos en todo tipo de animales. La esencialidad del Cu en rumiantes se estableció por primera vez en 1931, cuando una deficiencia de Cu en un ganado en pastoreo, se hizo evidente en Florida, USA. En 1933 investigadores de Europa asociaron esta enfermedad a animales con signos clínicos de diarrea, pérdida de apetito y anemia, signos que fueron revertidos al suministrar Cu (McDowell, 2003). En Reino Unido el rol del Mo fue descubierto cuando animales con signos clínicos de diarrea, pastaban en campos con exceso de Mo, los cuales fueron controlados al suministrar Cu (Suttle, 2010).

4.3. Rol fisiológico, absorción, almacenamiento, eliminación y requerimientos.

El Cu es esencial para la actividad de numerosas enzimas (Suttle, 2010), incluyendo citocromo C-oxidasa, cobre-superóxido dismutasa, dopamina-β-monooxigenasa, ceruloplasmina, monoaminooxidasa, lisil oxidasa, tirosinasa, entre otras (Suttle, 2010). Esta capacidad de intervenir en múltiples vías metabólicas refleja la ocurrencia de diversos síndromes, enfermedades o condiciones asociadas a esta deficiencia (Suttle, 2010; Tokarnia et al., 2010).

La absorción de Cu depende de la especie animal. Solo entre el 5 y 30 % del Cu de la dieta es absorbido en monogástricos, mientras que los rumiantes sólo absorben entre el 1 y el 3% de Cu dietético (McDowell, 2003). Adicionalmente a esta diferencia, la presencia de otros elementos como Mo, S, Zn, Fe, Ca, Cadmio (Cd), Plomo (Pb), Mercurio (Hg), plata (Ag), ac. ascórbico, ac. cítrico también puede condicionar la absorción del mineral; destacándose el exceso Mo, S, y/o deficiencia de Zn (McDowell, 2003; Riet-Correa et al., 2023; Smith, 2014). La absorción del Cu se ve extremadamente aumentada en animales con severa deficiencia de este mineral (McDowell, 2003). En el rumen la absorción del mineral se ve limitada principalmente debido a que gran parte del Cu^{+2} es reducido a Cu^{+1} o debido a la capacidad del Cu para formar sulfuro de cobre (CuS) o molibdato cúprico (CuMoO_4) compuestos altamente insoluble y difíciles de absorber (Riet-Correa et al., 2023; Rosa & Mattioli, 2002; Smith, 2014). El intestino delgado parece desempeñar la mayor función de

absorción de este mineral, aunque en ovejas el intestino grueso también parece tener esta función (Davis & Mertz, 1987). En el intestino el Cu^{+1} se une a transportadores específicos como el CTR1 (*copper transporter receptor 1*), para luego pasar a la sangre, donde se une a proteínas plasmáticas incluyendo albúmina, metalotioneína (actuando como reserva/almacén del mineral) o bien chaperonas que lo conducen hacia diferentes vías metabólicas (Tapiero & Tew, 2003). Intracelularmente una chaperona, Cox17 (*Copper chaperone for cytochrome c oxidase*) transporta y cede el Cu para que sea añadido a la citocromo C-Oxidasa mitocondrial; otra CCS (*copper chaperone for Cu, Zn - superoxidedismutase*) entrega el Cu para ser incorporado a la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD-1) y otra chaperona Atox1 (*antioxidant 1 copper chaperone*) se encarga de transportar el Cu dentro de la célula, facilitando su incorporación a la red de túbulos y vesículas de Golgi (Turski & Thiele, 2009).

En el hígado los movimientos de Cu en el hepatocito se realizan en forma activa por una ATPasas, la ATP7B, esta enzima incorpora el Cu a la ceruloplasmina (Cp), una ferroxidasa que sale a circulación y representa la principal fracción plasmática de Cu (Healy & Tipton, 2007). La ATP7B favorece el depósito hepático de Cu acelerando la unión del metal a la metaloproteínasa (MT) (Laloti et al., 2009) y también activa la eliminación vía bilis cuando hay un exceso de Cu. Una falla en su funcionamiento causa graves acumulaciones tóxicas de Cu (Lutsenko et al., 2007).

El Cu puede ser eliminado por varias vías, a través de las heces se elimina el Cu no absorbido, mientras que por la bilis se elimina el exceso (Underwood & Suttle, 1999). En cuanto a la excreción urinaria, la misma es casi insignificante ya que no se ve afectada por la ingesta de Cu (Smith, 2014). Otras vías de excreción, pero menos importantes, son la leche y la transpiración (McDowell, 2003).

En bovinos las necesidades diarias de Cu varían entre 5 a 10 ppm, mientras que para los ovinos las necesidades son 5 ppm. La concentración de Cu en la dieta, para cubrir las necesidades diarias, varía dependiendo de la concentración de los principales antagonistas de este mineral, incluyendo Mo, sulfatos inorgánicos y Fe (Marques et al., 2003; McDowell, 2003). Debido a esto otro McDowell (2003) reporta una relación Cu:Mo de 4:1 como la requerida para satisfacer los requerimientos de Cu de bovinos en pastoreo.

4.4. Etiología y epidemiología

En rumiantes la deficiencia de Cu puede ser primaria o secundaria en función si hay una franca deficiencia de Cu, es decir bajas concentración del mineral en la dieta (deficiencia primaria) o si hay factores que interactúan con el Cu afectando la absorción, distribución o utilización del mismo por los tejidos (deficiencia secundaria) (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Riet-Correa et al., 2023; Smith, 2014; Suttle, 2010).

En la deficiencia primaria, los niveles de Cu en la dieta son inadecuados para cubrir los requerimientos diarios de los animales (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Suttle, 2010). Generalmente esta condición ocurre cuando animales pastan en forrajes naturales/pasturas que crecen en suelos deficientes (arenosos o erosionados), cuando los animales comen raciones o concentrados balanceados que tienen bajas concentraciones de Cu, y/o cuando los animales toman leche de madres con deficiencia de Cu (Constable et al., 2017; Riet-Correa et al., 2023). La deficiencia

primaria ocurre cuando la dieta contiene valores marginales a deficientes de Cu incluyendo: de 5 a 3 o <3 ppm de Cu kg/MS respectivamente (Riet-Correa et al., 2023; Smith, 2014).

En la deficiencia secundaria, las concentraciones de Cu en la dieta son normales, pero hay antagonistas como Mo, S, Fe, Mn y Zn que afectan la absorción, transporte, distribución, y/o metabolismo del Cu (Smith, 2014). La concentración de estos antagonistas varía en dependencia de la especie forrajera y tipo de suelo, entre otros factores (Almeida et al., 2022). La carencia secundaria ocurre cuando la dieta contiene >1,5 ppm de Mo, >2 g S/kg MS, alta relación Cu/Mo (>4:10) y/o alta relación Fe/Cu (>50:100) (McDowell, 2003; National Research Council [NRC], 2001; Suttle, 2010). El rol de estos antagonistas en el Sur de Sudamérica aún no está claro.

En países como Canadá (Boila et al., 1984), Irlanda (McMurray, 1980), Escocia (Smart et al., 1992) y Argentina (Mattioli, 2019), se demostró que esta enfermedad ocurre por bajas concentraciones de Cu en la dieta (Torre et al., 2005). En cambio en Reino Unido la enfermedad ocurre por altas concentraciones de Mo y S (Constable et al., 2017; Smith, 2014). La deficiencia de Cu en muchas regiones del mundo se comporta como una enfermedad enzoótica, en Florida en USA (Mattioli 2019; McDowell, 2003; Picco et al., 2001), islas del Paraná (comunicación personal Dr. Martin Allassia, Universidad Nacional del Litoral) y cuenca del Salado en Argentina (Rodríguez et al., 2015). En este País (i.e., Argentina) la enfermedad afecta a más de 3 millones de cabezas de ganado vacuno por año y ocurre por una baja concentración de Cu en la dieta principalmente asociado a suelos inundados periódicamente (Picco et al., 2001). En cambio, en otros países como Brasil, la enfermedad ocurre en forma de brotes esporádicos (Riet-Correa et al., 2023). Independiente del tipo de prevalencia/ocurrencia (enzoótica o esporádica), esta carencia afecta significativamente la producción ganadera (Constable et al., 2017; Suttle, 2010).

4.5. Patogenia.

Durante la deficiencia de este mineral, las funciones normales de las enzimas Cu-dependiente se ven disminuidas o impedidas lo que conduce a distintas presentaciones clínicas en función de la enzima afectada incluyendo: estrés oxidativo (SOD, citocromo oxidasa), anemia (ceruloplasmina), acromotriquia (tirosinasa), fracturas (lisil oxidasa), diarreas (citocromo oxidasa y LOX), inmunodeficiencia (SOD), ataxia enzoótica y/o síndrome del chivo roncador (MAO) entre otros. A continuación, se describe brevemente el rol y consecuencia en cada una de las enzimas antes mencionadas (Constable et al., 2017).

Superóxido dismutasa (SOD): Esta enzima actúa como antioxidante en la reducción del anión superóxido (O_2^-), produciendo O_2 y H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) el cual es metabolizado a (H_2O) y (OH^-) por la glutatión peroxidasa (GPX) y catalasas. Durante la deficiencia de Cu, las actividades de SOD y la GPX disminuyen, acumulándose radicales libres (O_2^- , H_2O_2 y OH^-), los cuales producen peroxidación de lípidos de membrana (fosfolípidos) conduciendo al daño o muerte celular debido al cambio en la permeabilidad de las membranas celulares (Constable et al., 2017; Zachary, 2017). Este mismo fundamento se aplica, aunque de forma inversa, en los neutrófilos durante el estallido respiratorio (producción de radicales libres para combatir microorganismos) motivo por el cual animales con deficiencia de Cu suelen tener súper infecciones (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Zachary, 2017).

Lisil oxidasa (LOX): Esta enzima actúa favoreciendo las uniones cruzadas que otorgan mayor resistencia a las fibras elásticas y de colágeno tipo I (Zachary, 2017). Es por eso que, en animales con deficiencia de Cu, los tendones y ligamentos tienen menor resistencia, predisponiendo a rupturas y consecuentemente claudicaciones (Brem et al., 2003; Quiroz & Bouda, 2001). Defectos en las fibras de colágeno tipo IV (membrana basal) podría estar involucrada en el desarrollo de edemas, que cuando afecta al abomaso conducen a la maldigestión y malabsorción de los alimentos, contribuyendo en parte al síndrome de diarrea (Marcelino, 2009).

Ceruloplasmina (Cp): La ceruloplasmina es una alfa2-glicoproteína plasmática Cu dependiente que pertenece al grupo de las ferroxidasas. El Fe en dieta se encuentra en estado férrico (Fe^{+3}). En el enterocito, el Fe^{+3} es captado en la membrana plasmática y reducido por el “complejo paraferitina” al estado ferroso (Fe^{+2}), luego es oxidado a (Fe^{+3}) y transportado por otra cuproenzimas “hephaestina” hacia el interior del enterocito. Posteriormente, en el citoplasma, el Fe^{+3} es reducido a Fe^{+2} , por la ferritina-reductasa, para poder ser transferido a la circulación sanguínea. Ya en plasma el Fe^{+2} se oxida a Fe^{+3} , por la ceruloplasmina, para así ser transferido a la transferrina o a la ferritina sérica, las cuales transportan el Fe^{+3} hasta la médula y/o hígado donde es utilizado en la producción de glóbulos rojos y/o almacenado respectivamente. Durante la deficiencia de Cu el metabolismo del Fe se ve alterado, provocando una deficiencia de Fe secundaria, impidiendo la utilización de este mineral por la médula ósea en el proceso de hematopoyesis, y conduciendo a la anemia hipocrómica y microcítica (Mejía et al., 2006; Underwood & Suttle, 1999).

Tirosinasa (TYR): Esta enzima se localiza en los melanocitos e interviene en la oxidación de la tirosina, necesaria para la formación de melanina (Marcelino, 2009). La tirosinasa cataliza la conversión de L-tirosina a dopacromo, siendo el Cu co-factor de dicha reacción enzimática. Durante la deficiencia de Cu, la formación de melanina se ve impedida resultando en un cambio en la coloración del pelo (acromotriquia) (Zachary, 2017).

Monoaminoxidasa (MAO): Estas enzimas se encargan de producir la desaminación de diversas monoaminas incluidas adrenalina, noradrenalina, triptamina y serotonina entre otras (Rosa & Mattioli, 2002). Durante la deficiencia de Cu la desaminación de triptamina no es posible, consecuentemente la actividad dopaminérgica, serotoninérgica y glutamatérgica se ven afectadas, alterando así la regulación de las monoaminas excitatorias (Glutamato, Dopamina) o inhibitorias (Serotonina, Dopamina) en la transmisión del potencial nervioso, dando origen a las diversas alteraciones neurológicas como la ataxia enzoótica de los ovinos y síndrome del chivo roncador en caprinos.

Citocromo-oxidasa (COX): Este es un complejo enzimático Cu y Fe dependiente que contiene los citocromos de la cadena transportadora de electrones. Esta enzima es crucial en la fosforilación oxidativa, por lo que, durante la deficiencia de Cu, su normal función se ve impedida conduciendo a una depleción de ATP y consecuentemente falla en el metabolismo celular, pudiendo exacerbar el estrés oxidativo e incluso colaborar con el daño celular. En el mismo sentido en el tejido nervioso, la síntesis de fosfolípidos esenciales para las vainas de mielinas, se ve impedida, contribuyendo a la desmielinización de fibras neuronales observada en el síndrome de ataxia enzoótica de los borregos recién nacidos (Quiroz & Bouda, 2001) y síndrome del chivo roncador en caprinos (Sousa et al., 2017). Adicionalmente la baja actividad de esta enzima

podría estar relacionada con atrofia de las vellosidades intestinales contribuyendo al síndrome de diarreas (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Rosa & Mattioli, 2002; Zachary, 2017) sin embargo aún no es claro el mecanismo/patogenia de dichas lesiones.

4.6 Signos clínicos

Los principales signos clínicos descritos en los rumiantes incluyen: acromotriquia (más evidente en la región de la cruz, alrededor de los ojos y en la cola), diarreas, anemia, fracturas espontáneas y deformaciones osteoarticulares (Tabla 1), (Balbuena et al., 2003; Constable et al., 2017; Mattioli, 2019; McDowell, 2003; Smith, 2014; Suttle, 2010 Underwood & Suttle, 1999). También se mencionan: incoordinación (síndrome de ataxia enzoótica), temores, parálisis (síndrome del chivo roncador), fallo cardíaco agudo, caquexia, inapetencia, contracción/retracción de tendones flexores al nacimiento y/o alteraciones en la marcha (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Pittaluga, 2009; Smith, 2014; Sousa et al., 2017; Underwood & Suttle, 1999). Dado que algunos animales con severa deficiencia de Cu tienen una respuesta inmunológica deficiente durante infecciones respiratorias, por ejemplo, es posible que estos animales también desarrollen signos asociados a las infecciones como tos.

Si bien esta enfermedad cuenta con una amplia variedad de signos clínicos, las mayores pérdidas son subclínicas (Riet-Correa et al., 1993), incluyendo: bajo crecimiento, menores ganancias de peso vivo, baja producción de leche, baja tasa de celo (~43% menos) y de preñez (~49% menos) (García et al., 2006, Pittaluga, 2009; Ungerfeld, 1998). En un estudio realizado por Riet-Correa (1993), animales suplementados con Cu tuvieron mayores ganancias diarias de peso de los que no suplementados con dicho mineral. Se debe tener en cuenta que animales con deficiencia marginal de Cu, responden menos a la suplementación mineral que animales con una franca deficiencia del mineral.

Tabla 1. Frecuencia de los principales signos clínicos descritos en la bibliografía internacional.

Signos clínicos	%
Acromotriquia	100
Diarrea	100
Fracturas espontáneas	100
Anemia	83
Falla cardíaca aguda	33

(Balbuena et al., 2003; Constable et al., 2017; Mattioli, 2019; McDowell, 2003; Smith, 2014; Suttle, 2010 Underwood & Suttle, 1999)

4.7 Lesiones

Macroscópicamente, los principales hallazgos de necropsia incluyen: palidez en la carcasa y vísceras, edemas en el tejido subcutáneo y/o edemas en mucosas (ej., pliegues de abomaso), pigmentación marrón-amarillenta en los linfonodos y/o defectos en la pigmentación del pelo y lana incluyendo acromotriquia y alopecias (Constable et al., 2017; McDowell, 2003; Tokarnia et al., 2010). La literatura, no es consistente en cuanto a las lesiones cardíacas, por ejemplo: Marques et al. (2003) y Olivares (2016) no observaron cambios macroscópicos; mientras que Tokarnia et al. (2010) describen palidez y flacidez del miocardio.

Microscópicamente las principales lesiones ocurren en el sistema nervioso, principalmente en la médula espinal, cerebro y cerebelo incluyendo: ausencia de los corpúsculos de Nissel (cromatolisis) en las neuronas cerebrales y células de Purkinje, degeneración de las vainas de mielina y axones (en los tractos espinocerebelosos laterales y ventrales de la médula espinal, [en corderos con ataxia enzoótica] y/o nervio laríngeo recurrente [en chivos con síndrome roncador]), y/o degeneración y necrosis de las células de Purkinje, así como también células de Purkinje ectópicas retenidas en la capa granular del cerebelo (Constable et al., 2017). La atrofia de los músculos cricoaritenoides fue observada en los chivitos roncadores (Sousa et al., 2017). Atrofia, fibrosis (Olivares, 2016; Underwood & Suttle, 1999) y/o necrosis miocárdica (Kumar, 2015) fue observada en terneros con muerte súbita y/o experimentalmente alimentados con dietas deficientes en Cu durante 341 días. Severa hemosiderosis se observa en bazo, linfonodos, hígado y ocasionalmente riñón (Constable et al., 2017; Tokarnia et al., 2010). Osteopenia y osteoporosis se ha descrito en corderos y terneros severamente deficientes en Cu (Constable et al., 2017; Tokarnia et al., 2010).

4.8 Diagnóstico

Los signos clínicos e historial y/o antecedentes de la enfermedad en la región pueden orientar el diagnóstico, sin embargo, análisis complementarios son necesarios para confirmarlo, ej., la medición de Cu en sangre (Tabla 2), Cu en hígado (Tabla 3), Cu, Mo, Fe, Zn y S-SO₄ en la dieta (Tabla 4) y/o Cu en pelo (Tabla 5) (Riet-Correa et al., 2023; Mattioli, 2019; Constable et al., 2017; Smith, 2014; McDowell, 2003). La evaluación de la concentración de Cu en dieta por sí solo tiene un valor diagnóstico limitado, dado que otros minerales pueden bloquear la absorción de Cu (Riet-Correa et al., 2023).

Ocasionalmente otros agentes infecciosos/parasitarios/carenciales (ej., virus de la diarrea viral Bovina, rotavirus, coronavirus, *Pasteurella multocida*, *Manhemia haemolytica*, gastroenteritis verminosa, coccidiosis, deficiencia de Se, entre otras) pueden actuar sinérgicamente con la deficiencia de Cu (posiblemente debido a la capacidad que el Cu tiene para disminuir la respuesta inmune (Mattioli, 2019; Zachary, 2017). Este hecho hace que el diagnóstico clínico sea desafiante, y que la deficiencia de Cu muchas veces quede oculta.

El diagnóstico de esta carencia históricamente se ha basado en la medición de la concentración de Cu en el suero sanguíneo. Sin embargo, estas concentraciones pueden variar ampliamente en función de la ingesta de Cu (Mattioli, 2019; Underwood & Suttle, 1999). Por otro lado, la medición de la concentración de Cu en el hígado es

un indicador más confiable y de mayor precisión, siendo la muestra de elección para confirmar la enfermedad (Riet-Correa et al., 2023; Suttle, 2010).

Tabla 2 *Valores de referencia de Cu en suero según bibliografía internacional*

Autor	Unidad	Normal	Marginal	Deficiente
Constable et al., 2017	μmol/L	11	3 - 9	< 3
Smith, 2014	μmol/L	11 – 19	6 - 11	< 6
Mattioli, 2019	μmol/L	≥9,5	4,8-9,4	≤4,7
McDowell, 2003	μmol/L	9 - 25	-	< 9

Nota. La unidad (μmol/L) fue adaptada a la unidad de referencia internacional

Tabla 3 *Valores de referencia de Cu en hígado según bibliografía internacional*

Autor	Unidad	Normal	Marginal	Deficiente
Constable et al., 2017	Ppm	50 – 240	11 – 24	< 10
Smith, 2014	Ppm	90 – 200	-	< 35
Mattioli, 2019	Ppm	100	-	-
McDowell, 2003	Ppm	100 – 400	-	25 - 75

Nota. La unidad (ppm) fue adaptada a la unidad de referencia internacional

Tabla 4 Valores de referencia de Cu en dieta según bibliografía internacional

Autor	Unidad	Normal	Marginal	Deficiente
Riet-Correa., 2023	ppm	10	3 – 5	-
Smith, 2014	ppm	>5	3 - 5	<5
Mattioli, 2019	ppm	10	-	-
NRC, 2016	ppm	10	-	-
McDowell, 2003	ppm	8 - 10	-	-

Nota. La unidad (ppm) fue adaptada a la unidad de referencia internacional.
Estas recomendaciones asumen un coeficiente de absorción de 3% a 5%.

Tabla 5 Valor de referencia de Cu en pelo según bibliografía internacional

Autor	Unidad	Normal	Deficiente
Constable et al., 2017	ppm	6,4 – 10,4	1,8 – 3,4

Nota. La unidad (ppm) fue adaptada a la unidad de referencia internacional

4.9. Diagnóstico diferencial

Debido a la amplia variedad de síndromes y/o signos clínicos que esta carencia produce, existen un sin número de diagnósticos diferenciales en bovinos, sin embargo, para reducir el espectro se puede combinar la observación de signos clínicos (ej., diarrea, pérdida de peso progresiva y anemia) y lesiones (ej., edema en distintas mucosas y meso). En este sentido los principales agentes a descartar serían las gastroenteritis verminosa e intoxicación crónica con alcaloides pirrolizidínicos (ej., *Senecio* spp; *Echium plantagineum*) entre otras (Smith, 2014).

Las claudicaciones, deben diferenciarse de las lesiones musculoesqueléticas asociadas a otras deficiencias como: desequilibrio del Ca y P, y/o deficiencia de vitamina D (Constable et al., 2017)

El síndrome de muerte súbita deberá diferenciarse de otras enfermedades que cursan de forma similar, por ejemplo, en la intoxicación con *Nerium oleander*, o hepatotóxicos agudos como *Cestrum parqui*, *Pascalía glauca* (Syn= *Wedelia glauca*) y/o intoxicación con *Perreyia flavipes* (Rivero et al., 2011), sin embargo, las lesiones son diferentes.

En pequeños rumiantes con ataxia enzoótica, la degeneración de las vainas de mielinas debe diferenciarse de hipomielingogenesis congénita, que además produce: hiperexcitabilidad, contracciones tónico-clónicas, incapacidad para levantarse y muerte luego de 4 semanas de presentados los signos clínicos (Riet-Correa et al.,

2023). En cabrito con la parálisis laríngea asociadas a la deficiencia de Cu, se debe diferenciar de otras enfermedades respiratorias que cursen con estertores o ronquidos como: sinusitis, cuerpos extraños y neumonía tanto de tipo bacteriana como viral (Riet-correa et al., 2023; Sousa et al., 2017).

4.10. Tratamiento y control

El tratamiento se basa en la suplementación con Cu (McDowell, 2003), pudiendo ofrecer, diariamente sales de Cu (CuO [óxido de cobre], CuSO [sulfato de cobre], Cu₂O [óxido cuproso], y/o CuCO₃ [carbonato de cobre]) ya sea en mezclas minerales sueltas o en bloques vía oral; o periódicamente sales inyectables de liberación lenta (CuPhe₂ [Fenilalaninato de cobre], CuGly₂H₂O [Glicerinalato de cobre dihidratado] y CuVal₂ [Valinato de cobre]) (Mattioli, 2019; Tokarnia et al., 2010; Torre et al., 2005). Ambas suplementaciones (i.e., oral o parenteral) deben cubrir los requerimientos diarios de los animales. Se debe considerar que la dosis terapéutica es muy cercana a la dosis tóxica por lo que se debe extremar las precauciones durante la administración parenteral (Fazzio et al., 2006; Mattioli, 2019; McDowell, 2003) y/o suplementación oral ya que también es posible que ocurra la intoxicación con Cu, principalmente cuando se usan bloques minerales de bovinos en ovinos (Riet-Correa et al., 2003; Tokarnia et al., 2010).

La elección de las sales de Cu, a la hora de realizar un plan estratégico de suplementación mineral, es importante ya que estas poseen diferente biodisponibilidad. En mezclas minerales sueltas o en bloques el sulfato de Cu y el óxido cuproso han sido más eficientes que el óxido cúprico, mientras que el carbonato de cobre es considerado como un suplemento intermedio (Baker, 1999). En mezclas parenterales, Torre et al. (2005) observó que el CuPhe₂ fue la sal que logró mejores concentraciones de Cu sanguíneo tras su inyección parenteral (>0,6 ug/mL hasta 105 días).

5. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS EN URUGUAY

En Uruguay en una revisión bibliográfica se evidenció que la concentración de Cu de las pasturas naturales fue de 6,8 ppm (rango: 0 - 33 ppm; coeficiente de variación CV = 68,9%) y que la concentración de Cu en sangre de bovinos pastoreando a campo natural se obtuvo un promedio de 12,59 µmol/L (rango: 9,60 – 22,98 µmol/L; CV = 20,0%) (Ungerfeld, 1998).

En un estudio (Cuenca et al., 1981) realizado a partir de 40 muestras de hígado, de vacas y novillos, obtenidas mediante biopsias y tomadas en diferentes estaciones del año (primavera-verano y otoño) se describe que todos los valores de Cu estaban dentro de los límites normales (primavera-verano: media = 208 ppm/kg MS; otoño: media = 147 ppm/kg MS, sin embargo el autor destaca que de acuerdo a los desvíos standard observado existe una alta probabilidad de encontrar valores de Cu marginales y/o deficientes en dichas categorías y/o diferentes épocas del año. Similarmente en un estudio realizado en dos frigoríficos (Guerrero & Colucci, 1991), en el cual se tomaron muestras de hígado ($n=279$), pelo ($n=167$), plasma ($n=198$) de diferentes bovinos ($n=300$, >3 años) de distintos departamentos de Uruguay (Rivera, Durazno, Rio Negro, Soriano, Florida, Rocha, Cerro Largo, Tacuarembó, Artigas, Paysandú, Salto y Flores), los autores obtuvieron como resultado que los valores estaban dentro del rango normal (Cu en hígado = 112 ppm/kg MS; Cu en pelo = 10,2

ppm/kg MS; Cu en plasma = 1,73 $\mu\text{mol/L}$) sin embargo observaron un gran coeficiente de variación (62%) implicando posiblemente deficiencia clínica o subclínica como fue observada en los 12 bovinos del departamento de Rocha (16,6 ppm de Cu en hígado/kg MS).

En otro estudio realizado en Salto (Torre et al., 2005), en 155 bovinos que pastaban sobre campo natural, se evidenció bajas concentraciones de Cu en las pasturas (media: 4 ppm; máxima: 13,3; mínima: 1,4) y marginal concentración de Cu en sangre (media: 11,25 $\mu\text{mol/L}$; máxima: 18,73; mínima: 5,98) deduciendo que el 30% de los animales tenía deficiencia de Cu. Recientemente nuevos estudios realizados en 16 departamentos de País (excluyendo a Montevideo, San José y Canelones) reportan que un tercio de los establecimientos evaluados tenían bovinos con concentraciones de Cu en sangre por debajo del valor de referencia y con una media de Cu en las pasturas de 5,13 ppm, CV=28,3% (Carriquiry et al., 2018; Carriquiry & Frade, 2017).

De estos estudios se destaca que la deficiencia de Cu en Uruguay podría observarse con mayor frecuencia en la región del litoral sur y este del país, sin embargo, para un mayor entendimiento estos estudios deben ser profundizados, evaluando simultáneamente las concentraciones de Cu y sus antagonistas en el sistema suelo-planta-animal.

En Rivera, Carriquiry (2022) reporta la deficiencia de Cu en dos brotes en los cuales animales adultos, de un rodeo de cría y de un rodeo lechero, evidenciaron paresia del tren posterior, diarrea, cambios en el color del pelo, bajo índice reproductivo, hipocupremia y muertes. En el reporte no se describen las lesiones observadas en los animales muertos, ni queda claro cómo estaba constituida la dieta de los animales afectados en ambos rodeos. A pesar de ello la hipocupremia observada y la estimación de concentración de Cu en la dieta parecerían indicar que al menos algunos animales estaban cursando con esta deficiencia.

Aún no está claro la frecuencia e importancia de esta enfermedad en el país y pareciera tener una presentación esporádica y/o estar ligada a ciertas regiones o zonas; tampoco hay actualizaciones de la concentración de Cu en suelo y forrajes de campos nativos en la región norte, así como estudios que evalúen la concentración de Cu, Mo y S en suelo y pastura, y Cu en animales simultáneamente ni estudios patológicos sobre esta enfermedad en bovinos.

6. HIPÓTESIS

Terneros de recría (9-15 meses de edad) pastando gramíneas nativas con signos clínicos de diarrea, edema submandibular y alteraciones en la pigmentación del pelo (acromotriquia) podrían tener baja concentración de Cu en sangre y/o hígado debido a una deficiencia de dicho mineral. En este caso, la enfermedad podría estar relacionada a las bajas concentraciones de Cu en la dieta exacerbada por las condiciones climáticas ocurridas meses previos al brote y condiciones geográficas del establecimiento.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general.

Describir un brote de deficiencia de Cu en un rodeo de recría, ubicado en el departamento de Tacuarembó.

7.2 Objetivos específicos.

- Evaluar y describir las condiciones epidemiológicas, alteraciones clínicas y patológicas de terneros de sobre año que pastaban sobre campo natural con signos clínicos de deficiencia de Cu.
- Evaluar las concentraciones de Cu en los animales afectados.
- Evaluar las concentración de Cu, Mo, Fe y S en suelo, forraje y agua de los potreros que los animales desarrollaron la enfermedad.
- Evaluar las condiciones epidemiológicas en las que ocurrió la enfermedad.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Para este estudio se registraron los datos epidemiológicos y signos clínicos, se realizaron 3 necropsias y se colectaron muestras de múltiples tejidos para realizar estudios histopatológicos. Se colectaron muestras de hígado en formalina bufferada al 10% para evaluar el perfil mineral hepático y se colectaron muestras de suelo, forraje y agua para evaluar la concentración de minerales. Adicionalmente en los potreros donde ocurrió el problema se evaluó la disponibilidad de forraje, datos agroclimáticos (banco de datos del Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria [INIA], Unidad agroclimática [GRASS], <https://www.inia.uy/gras/Clima/Banco-datos-agroclimatico>) y clasificación (Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca [MGAP], <https://dgrn.mgap.gub.uy/js/visores/coneat/>) y elevación de los tipos de suelo, este recurso cuenta con los datos en formato SHP sobre las Curvas de Nivel de los 19 departamentos, generadas a una escala de 1:10.000, con líneas maestras cada 12,5 metros e intermedias cada 2,5 metros. Las curvas de nivel son un producto derivado del Modelo Digital de Terreno Hidrológicamente Consistente (MDTHC), generado en el levantamiento aerofotogramétrico nacional realizado entre los años 2017-2018. Para el cálculo de las cotas ortométricas se utilizó el modelo geoidal EGM2008 EPSG 3855. (<https://catalogodatos.gub.uy/dataset/ide-curvas-de-nivel>).

8.1. Datos del rodeo (descripción del caso)

El brote ocurrió durante diciembre de 2019 y abril de 2020, en un establecimiento ganadero ubicado en el paraje "Las Toscas de Caraguatá" del departamento de Tacuarembó (Fig. 1). La principal actividad del establecimiento era la recría de bovinos de raza Hereford y sus cruza. El establecimiento tenía una superficie de 1463 hectáreas y aproximadamente 1000 bovinos (terneros de sobre año y novillos). Dos lotes de 206 animales de 9 a 15 meses de edad (aproximadamente entre 190 kg a 250 kg de peso vivo), que pastoreaban rotando en dos potreros, evidenciaban el problema. Todos los animales del establecimiento fueron criados en otro campo de la misma firma, los cuales fueron destetados abruptamente (a camión) entre los 6 y 8 meses de edad. En cuanto al manejo nutricional, todos los animales del establecimiento pastoreaban campo natural (principalmente gramíneas) en lotes de 80-150 animales en potreros de 120-180 hectáreas. Una vez arribados al

establecimiento, luego del traslado del campo de cría, los animales recibieron cada 3 meses 1 dosis vía subcutánea de 10 ml de sales minerales inyectables (Roborante Gold®, Calier), fueron vacunados (1 dosis), para prevenir enfermedades respiratorias (Herpes Virus Bovino tipo 1 y tipo 5, virus de la Diarrea Viral Bovina tipo 1 y tipo 2, virus de la Parainfluenza Bovina tipo 3, Virus Sincitial Respiratorio Bovino, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* K99, *E. coli* J5 y *Salmonella* Dublin, Neumosán V4J5®, Virbac), clostridiales (*Clostridium chauvoei*, *C. novyi* tipo B., *C. perfringens* tipo A, B, C y D, *C. septicum*, *C. haemolyticum*, *C. sordellii* y *C. tetani*, adsorbidos en hidróxido de aluminio, Clostrisan 9+T®, Virbac) y fueron desparasitados (1 dosis) para prevenir fasciolosis y gastroenteritis verminosa (Nitroxinil 34% e Ivermectina al 1%, Mexiver Nitro®, Virbac).



Figura N° 1: Georreferencia del establecimiento donde ocurrió el brote.

8.2. Muestreos y análisis de laboratorio

Muestras de múltiples órganos (hígado, bazo, linfonódulos, glándula adrenal, riñón, vejiga urinaria, lengua, esófago, retículo, rumen, omaso, abomaso, duodeno, yeyuno, íleon, colon, ciego, recto, corazón, tráquea, pulmón, cerebro, cerebelo, médula espinal, diafragma y músculos esquelético) obtenidos durante las necropsias de 3 terneros de 9-15 meses de edad, fueron colectados en formalina bufferada al 10%, procesadas rutinariamente, cortadas a 4µm y coloreadas con hematoxilina y eosina y Tricómico de Goldener para estudios histopatológicos. Seis muestras (dos correspondientes con signos clínicos y 4 correspondientes a animales sin signos clínicos) de materia fecal fueron enviadas al laboratorio de parasitología del DILAVE (División de Laboratorios Veterinarios) de Tacuarembó para realizar HPG. Muestras de hígado de dos de los tres terneros necropsiados fueron colectadas en formalina

bufferada al 10% y enviadas al laboratorio de Toxicología California Animal Health Food Safety (CAHFS) de la Universidad de Davis California, USA para la determinación y cuantificación de minerales y metales pesados incluyendo Cu, Mo, Zn, Se, Pb, Mn, Fe, Hg, Cd y Arsénico (As). La detección y cuantificación de cada uno de los metales antes mencionados fue realizada por espectrometría de emisión óptica de plasma de argón acoplado inductivamente usando un equipo ICAP 6500®, Thermo Fisher Scientific. Muestras de la 12va costilla izquierda completa o 'full-core bone sample' (que incluía tejido óseo cortical externo, tejido trabecular y tejido óseo cortical interno) fueron colectadas frescas, pesadas, secadas a 100 °C, cenizadas a 700 °C y la ceniza fue disuelta en ácido clorhídrico 5N (Little, 1972). La concentración de P y Ca fue medida mediante espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP) (MP4200, Agilent - USA) y calculado por unidad de volumen (según desplazamiento del menisco de agua) de hueso fresco.

Todas las muestras de suelo y forraje fueron colectadas (en abril de 2020, durante la segunda visita al establecimiento) en 30 sitios distintos seleccionados aleatoriamente de los potreros donde estaban pastoreando los terneros con signos clínicos. Las muestras de suelo fueron obtenidas a una profundidad de 15 cm (Cuadro, 2019). Las muestras de forraje fueron obtenidas por el método hand-plucking (De Vries, 1995) y separadas manualmente en una fracción verde y otra senescente. La disponibilidad de forraje fue medida (en abril de 2020, durante la segunda visita al establecimiento) usando el método comparativo de doble muestreo (Haydock & Shaw, 1975). La concentración de proteína cruda (PC) fue realizada utilizando el coeficiente 6,25 x nitrógeno (N) total, el cual fue determinado por el método Kjeldahl (Cabrera et al., 2019). Las muestras de agua fueron recolectadas en recipientes estériles y de la superficie de la aguada donde bebían los animales seleccionando aleatoriamente 3 sitios distintos de los potreros problema (cañadas) distintos de los potreros problema. Todas las muestras (suelo, forraje y agua) fueron inmediatamente enviadas al laboratorio de Suelos del INIA, Uruguay. En cada una de estas muestras fueron medidas las concentraciones de Cu, Mo, Fe, S, y P. El Cu, Mo, Fe y S por espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente usando un equipo 7300 DV, Perking-Elmer, USA. Las concentraciones de P total en forraje fueron determinadas colorimétricamente por el método de molibdenato de amonio (McKean, 1993) usando un espectrofotómetro (10S VIS, Thermo Fisher Scientific, USA). Además, el contenido de S-SO₄ en agua fue analizado por extracción con fosfato monocálcico y turbidimetría con cloruro de bario (Raij et al., 2001).

8.3 Análisis Estadístico

Para los cambios patológicos y datos epidemiológicos se registraron las frecuencias absolutas en hojas de cálculo de Excel y las frecuencias relativas fueron estimadas usando tablas de contingencia en el mismo software (Microsoft Excel®).

9. RESULTADOS

9.1 Datos epidemiológicos, signos clínicos y lesiones

En un periodo de 5 meses (diciembre/2019-abril/2020) 60 animales correspondientes a dos lotes con un total de 208 terneros enfermaron, de los cuales 10 murieron con un período de evolución desde el inicio de los signos clínicos hasta la muerte de 10 a 30

días. Un animal murió espontáneamente mientras era arreado hacia los corrales sin evidenciar signos clínicos. Las tasas de morbilidad, mortalidad y letalidad fueron: 28,8% (60/208), 4,8% (10/208) y 16,6% (10/60) respectivamente. Todos los animales afectados (excepto uno) evidenciaron al menos uno de los siguientes signos clínicos: diarrea (Fig. 2A), mala condición corporal (Fig. 2B), debilidad (Fig. 2A), dificultades para caminar y/o levantarse y obnubilación; acromotriquia (principalmente en la región costal, lomo, bajo vientre y periorcular; Fig. 2A-C) y edema submandibular (Fig. 2A y 2C).

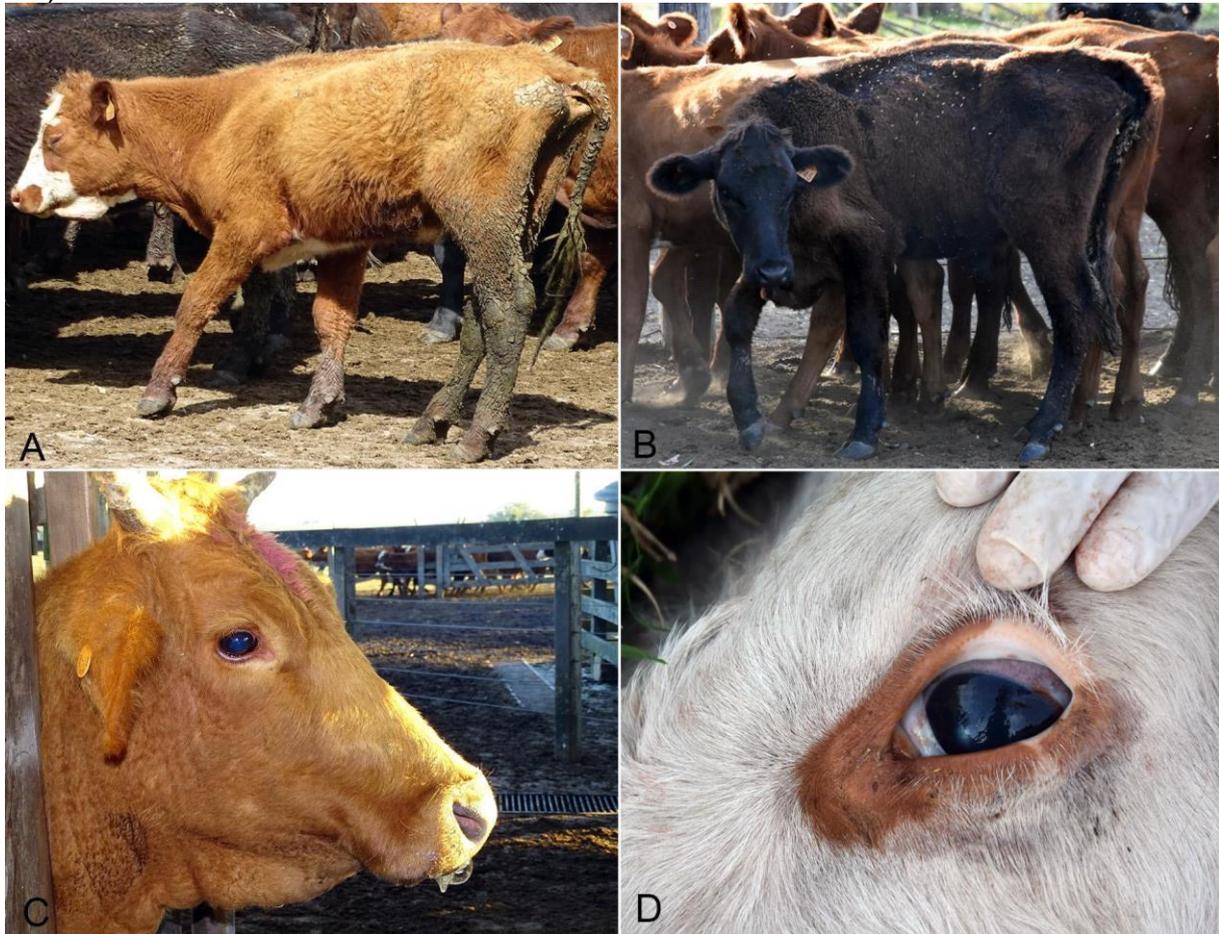


Figura N° 2. Terneros con deficiencia de Cu. **A.** Ternero con severo edema submandibular, restos de materia fecal en patas traseras, manto piloso desmejorado, baja condición corporal, debilidad. **B.** Ternero con Acromotriquia, baja condición corporal. **C.** Ternero con acromotriquia en zona periorcular. **D.** Ternero con mucosas oculares pálidas.

Todos los animales necropsiados, macroscópicamente, evidenciaban edema en múltiples órganos incluyendo subcutáneo (submandibular y retrofaríngea), borde libre de los pliegues del abomaso (Fig. 3A), mesenterio del colon, y/o pulmón. Adicionalmente, múltiples órganos incluyendo tracto gastrointestinal, hígado y riñones, estaban pálidos (anemia), con atrofia serosa de la grasa. El hígado evidenciaba leve disminución de tamaño, con la cápsula arrugada y aumento de consistencia del parénquima (fibrosis, solo en un animal, Fig. 3B). Las costillas evidenciaban marcada fragilidad, quebrándose fácilmente, debido a la disminución del espesor del hueso cortical y aumento del espesor del hueso trabecular (osteopenia) (Fig. 3C, en dos animales). El corazón tenía forma triangular (Fig. 3D), y transversalmente (corte realizado a 2 cm por debajo de las válvulas aurículo-ventriculares), la pared del

ventrículo derecho estaba engrosada y ambas cámaras tenían disminución de la luz (hipertrofia concéntrica) (Fig. 3E, solo en un animal). La orina estaba de color roja-oscuro/marrón sin evidencia de nefrosis hemoglobinurica en el riñón (Fig. 3F).

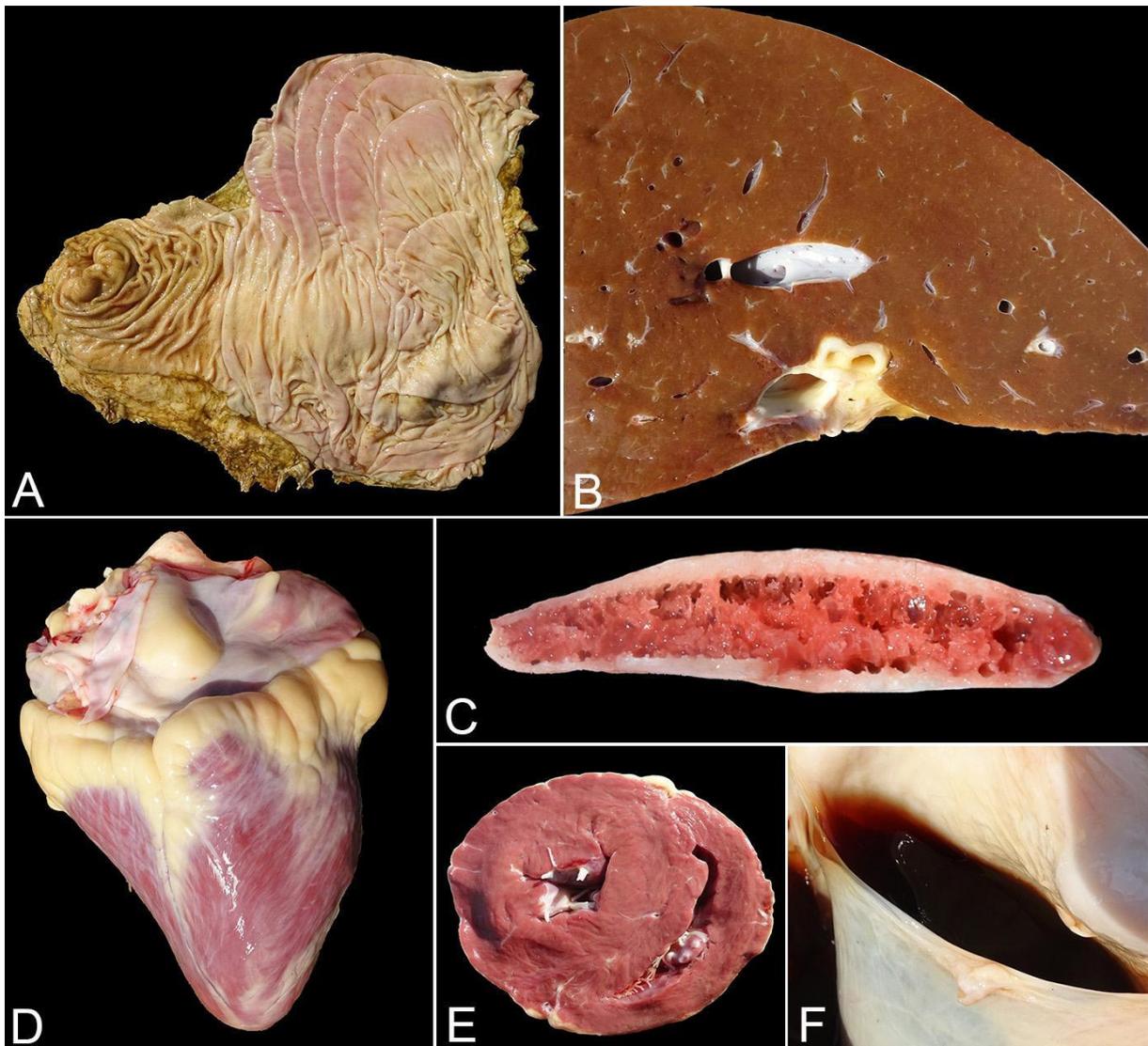


Figura N°3. Lesiones macroscópicas en terneros con deficiencia de Cu: A. Abomaso. Note el severo edema del borde libre de los pliegues. **B Hígado.** Note la coloración ocre (anemia) del parénquima. **C. Costilla.** Note la disminución del espesor del hueso cortical y aumento del espesor del hueso trabecular **D-E. Corazón.** Note la hipertrofia concéntrica caracterizada por disminución de la luz de la cavidad ventricular del corazón. **F. vejiga.** Note la coloración roja/negruzca de la orina.

Microscópicamente la submucosa del abomaso estaba severamente distendida por espacio claros y con vasos linfáticos severamente dilatados (edema, Fig. 4A, todos los animales). Ocasionalmente en las glándulas de la mucosa había estadios larvarios de parásitos rodeados frecuentemente de restos de células necróticas y/o eosinófilos (dos animales). El hígado de un animal, difusamente evidenciaba un material fibrilar paucicelular rosado rodeando las venas centrolobulillares (fibrosis, Fig. 4B) y el corazón del mismo animal tenía múltiples áreas en las cuales los cardiomiocitos evidenciaban degeneración, atrofia e inflamación histiocítica (Fig. 4C) caracterizada por pérdida de sarcolema, falta de bandas cruzadas, bordes angulares y macrófagos

vacuolados. Difusamente tanto en la pulpa roja como en la pulpa blanca del bazo había un material finamente granular marrón-dorado que estaba en espacio extracelular, así como también en el citoplasma de macrófagos (hemosiderina, Fig. 4D, todos los animales). Múltiples linfonódulos también evidenciaban hemosiderosis focalmente extensa moderada en la médula (todos los animales). En riñones había infiltrado inflamatorio linfohistiocitario focal leve en el intersticio con ocasional degeneración de túbulos renales y cilindros hialinos.

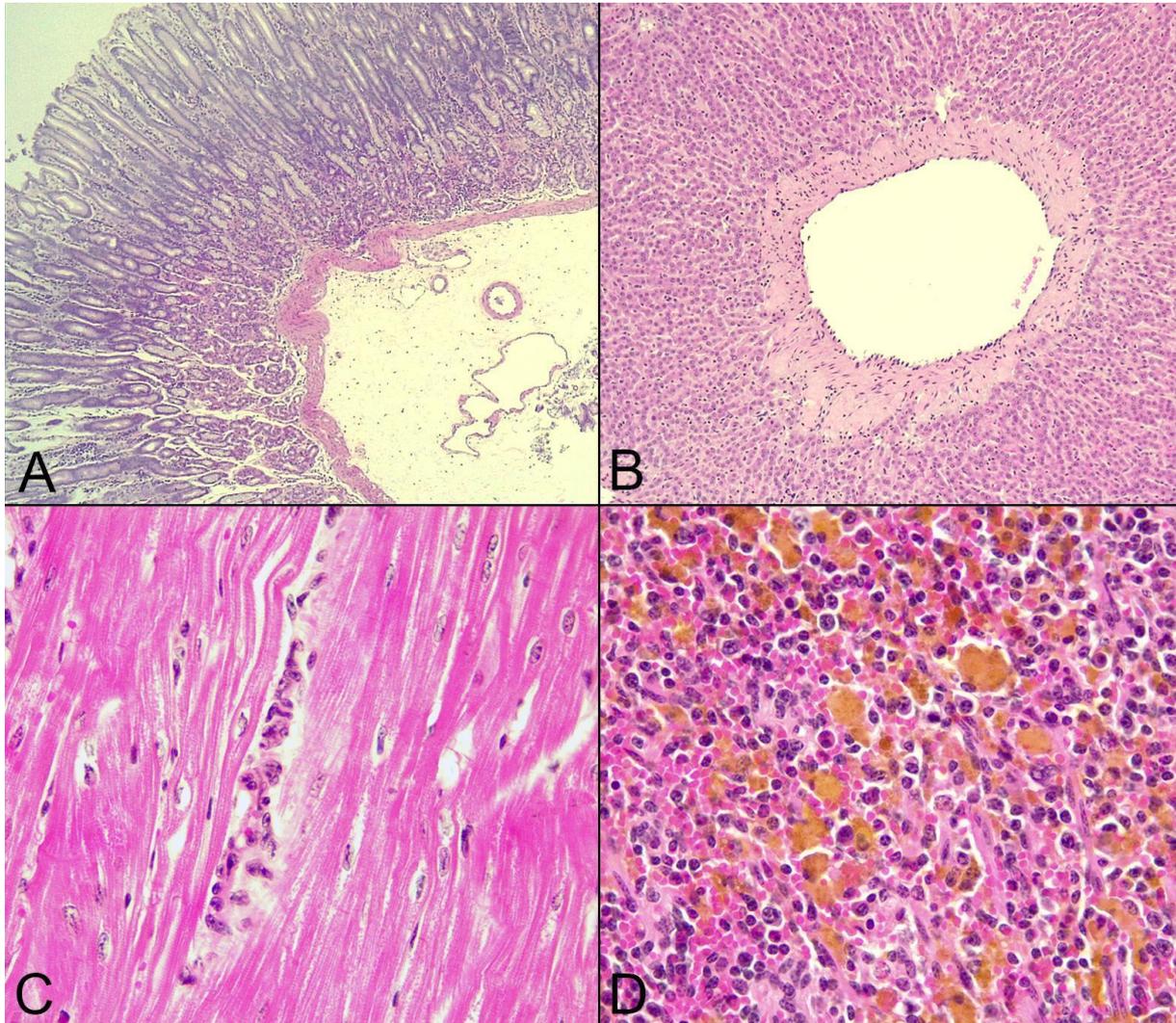


Figura N°4. Lesiones microscópicas en terneros con deficiencia de Cu: A. Abomaso. La submucosa del abomaso estaba severamente distendida por espacio claro y con vasos linfáticos severamente dilatados. **B. Hígado.** Note el material fibrilar paucicelular rosado rodeando las venas centrolobulillares. **C. Corazón.** Note la moderada inflamación histiocítica infiltrando un cardiomiocito degenerado. **D. Bazo.** Note el material granular marrón dorado en el espacio extracelular y en el citoplasma de macrófagos (hemosiderosis)

9.2 Datos agroclimáticos

En los últimos 30 años el promedio de precipitaciones acumuladas fue de 1119 milímetros/año, mientras que en 2019 (cuando empezó el problema), las precipitaciones acumuladas fueron 1327 mm/año, habiendo una concentración de las mismas 6 meses previo al brote (octubre 2019 a marzo 2020) (Fig. 5). Adicionalmente

cómo se puede ver el mapa, en el punto geográfico, las precipitaciones estimadas alcanzan los 1600 mm lo que implica una posible diferencia de 481mm anuales extras. En periodo antes mencionado (e.i., 6 meses previos al caso) las precipitaciones acumuladas fueron 289 mm/mes mientras que en los últimos 30 años en el mismo periodo las precipitaciones acumuladas fueron 147 mm/mes, esto implica 142 mm/mes extra.

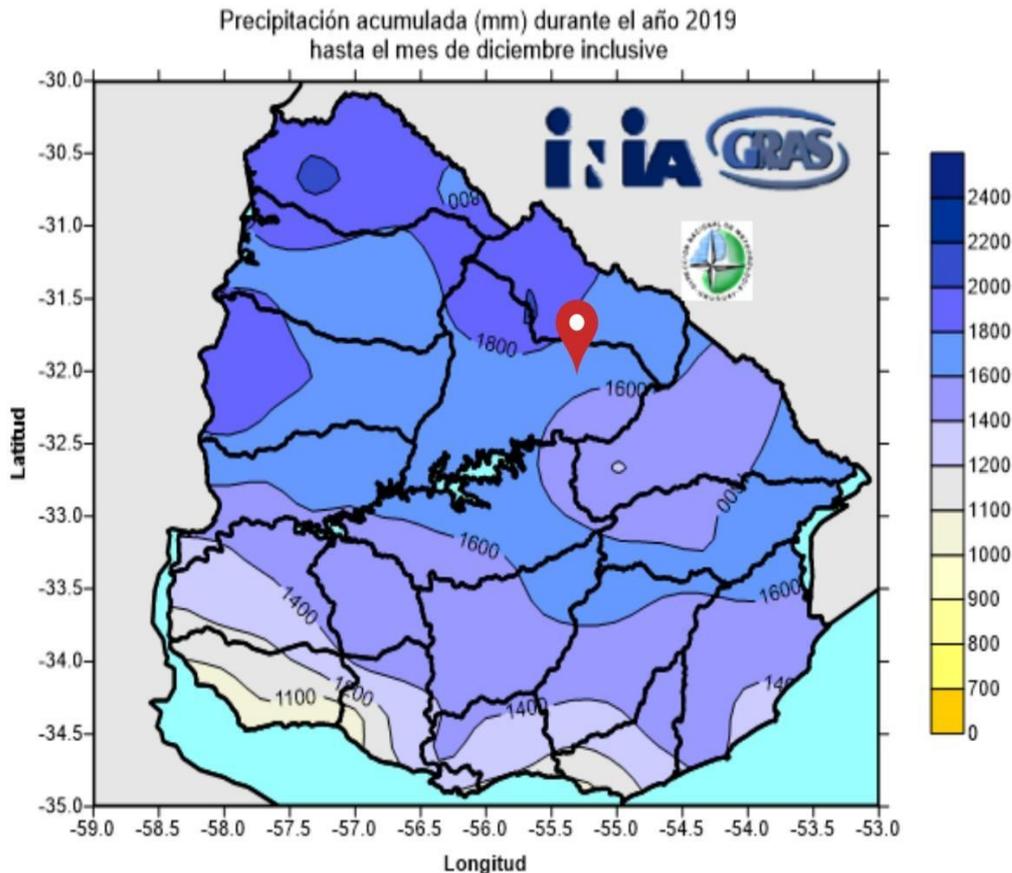


Figura N° 5: Mapa de Uruguay evidenciado precipitaciones acumuladas en 2019 (fuente: INIA-GRASS). El punto rojo representa la georreferencia del establecimiento donde ocurrió la carencia de Cu.

9.3 Datos del suelo, forraje y agua de los potreros donde ocurrieron los casos

La disponibilidad forrajera fue de 1340 kg MS/ha (Valor de esperado [VE]: >1200 kg MS/ha) con una proporción de forraje verde del 45% y 96 g/kg MS de proteína cruda (N x 6,25, VE:>120). En la Tablas 6 (agua), 7 (suelo), y 8 (forraje) se evidencian los valores de Cu (todas las muestras), Mo (forraje), S-SO₄ (forraje y agua) y Fe (todas las muestras). En todas las muestras se evidencia concentraciones de Cu por debajo de los requerimientos diarios para bovinos de carne, mientras que las concentraciones de S y Mo se encuentran en el rango esperado.

Acorde con la clasificación y tipificación del suelo según datos del MGAP las principales características de los suelos se corresponden con la clasificación G03.22, G03.21 y 13.4 que suman un 94,0% del total de la superficie (índice CONEAT promedio 109). Los dos primeros (i.e., G03.21/22; 46,7% de la superficie) se caracterizan por ser suelos de escasas pendientes (0%), con escasos drenajes, los cuales pueden sufrir periodos de anegamiento luego de lluvias o en meses húmedos (Fig. 6)

Tabla 6 Datos de agua obtenidas de cañadas de los potreros donde se observaron animales con signos clínicos de la deficiencia de Cu

Mineral	Unidad	Resultado
S-SO ₄	mg/L	21,8
Cu	mg/L	0,0
Fe	mg/L	21,1

Tabla 7 Datos de suelo obtenidos de potreros donde se observaron animales con signos clínicos de deficiencia de Cu

Mineral	Unidad	Resultado	Valor de referencia (McDowell, 2003; Suttle, 2010; NRC, 2001)
Cu	ppm	2,05	10
Fe	ppm	161,3	-

Tabla 8 Datos de forraje de potreros donde se observaron animales con signos clínicos de deficiencia de Cu

Mineral	Unidad	Resultado	Referencia (McDowell, 2003;Suttle, 2010; NRC, 2001)
Cu	ppm	4,0	8 - 10
Mo	ppm	0,2	< 1,5
Fe	ppm	227	< 500
S	g/kg MS	1,5	< 2
P	g/kg MS	1,7	> 2

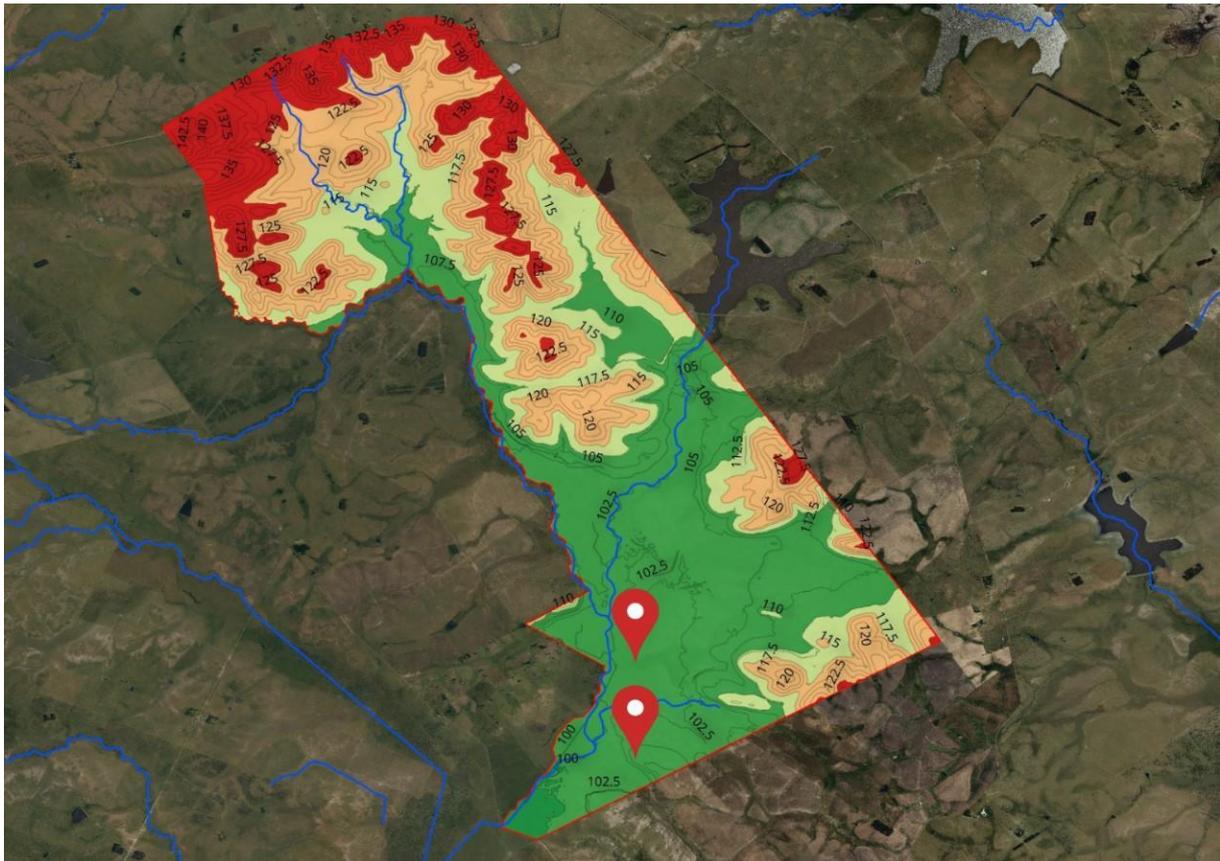


Figura 6. Mapa del predio con curvas de nivel del terreno. Los puntos rojos representan la georreferencia donde estaban los potreros donde ocurrió la carencia de Cu. (Fuente: <https://catalogodatos.gub.uy/dataset/ide-curvas-de-nivel>).

9.4 Concentración de Cu en hígado, hueso y heces de los animales necropsiados

En la Tabla 9 se evidencian los valores de la concentración promedio de minerales en el hígado de 2 de los 3 terneros necropsiados. En dos animales la concentración de P (118 ± 3 mg/cc, VR:>150), Ca (239 ± 5 mg/cc, VR:>300) y ceniza (467 ± 5 , mg/cc, VR:>700) en la costilla estaba por debajo de los valores de referencia. En la Tabla 10 se detallan los valores promedio de los huevos por gramo (hpg) de animales con y sin signos clínicos de la enfermedad. En los animales necropsiados había franca deficiencia de Cu y elevado número de hpg.

Tabla 9. Datos de la concentración de minerales en el hígado de animales necropsiados, que evidenciaban signos clínicos de la deficiencia de Cu

Minerales	Unidad	Resultado	Referencia (CAHFS Davis)	UC
Cu	ppm	57	75 – 300	
Fe	ppm	280	135 – 900	
Zn	ppm	275	75 – 300	
Se	ppm	0,94	0,75 – 1,5	
Mn	ppm	6,50	7,50 - 18	

Nota. Los resultados son promedios (n=2)

Tabla 10. Datos de análisis coprológicos de animales con y sin signos clínicos de deficiencia de Cu

Animal	HPG	<i>Fasciola hepatica</i>
Animales con signos clínicos y con deficiencia de Cu (n=2)	3000	-
Animales sin signos clínicos (n=4)	250	-

HPG= huevos por gramo.

10. DISCUSIÓN

En este caso los signos clínicos, lesiones y análisis de laboratorio, consistentes con bajas concentraciones de Cu en el suelo y forraje de los potreros problema y bajas concentraciones de Cu en el hígado de animales afectados, así como valores normales de los minerales antagónicos (Mo, Fe y S) coinciden con los descritos en las deficiencias de Cu reportados en otros estudios previos (Constable et al., 2017; McDowell, 2003).

En este estudio la concentración de P en el forraje estaba levemente por debajo de los valores considerados adecuados para rumiantes (> 2 g/kg MS) (Dixon et al., 2020), sin embargo, muy por encima de la media de las pasturas naturales uruguayas 1,3 g/kg MS (Ungerfeld, 1998). En un estudio realizado en vacas de cría con signos clínicos de deficiencia de P y que pastoreaban campos naturales con muy bajas concentración de P en el forraje (< 1 g/kg MS, Schild et al., 2021) la concentración de ceniza ósea fue similar a la observada en nuestro estudio. Sin embargo, la concentración de P en dicho estudio fue mucho más baja (73 ± 1 mg P/cc) que en nuestro estudio. Esto permite suponer que la severa osteopenia observada en este estudio estuvo asociada a la deficiencia de Cu y no a la deficiencia de P.

En Uruguay, la deficiencia de Cu ha sido raramente reportada (Carrquiry et al., 2018), y con poca evidencia de las condiciones epidemiológicas que favorecen su presentación (Torre et al., 2005; Ungerfeld, 1999). En la región esta enfermedad es bien conocida comportándose como endémica en el pantanal de Brasil y cuenca del Salado e islas del Paraná en Argentina, regiones anegables con constante lavado de

las pasturas y por ende bajas concentraciones de Cu en las mismas (Mattioli, 2019; Riet-Correa et al., 2023). En nuestro caso, el hecho que los potreros eran anegables sumado al exceso de lluvias (142 mm/mes) durante 6 meses previos al brote (INIA-GRASS, 2024) y asociado a la baja concentración de Cu de las pasturas, desencadenaron la enfermedad posiblemente debido a un agotamiento de las reservas hepática de Cu (McDowell, 2003). Una situación similar fue previamente descrita en Río Grande do Sul (Brasil) donde se reporta un caso esporádico de carencia de Cu en terneros cuyas muertes coinciden con el período de anegamiento del suelo (Márques et al., 2003). Por ello el análisis de las pendientes de los suelos/potreros y de los datos agroclimáticos de la región tienen un rol fundamental para la comprensión de la epidemiología de la enfermedad.

En nuestro país es posible que esta enfermedad sea subdiagnosticada principalmente debido a la escasa cantidad de laboratorios de diagnóstico veterinario capaces de medir Cu en muestra de origen animal (i.e., plasma, hígado o pelo). En este estudio a pesar de haber obtenido muestras de plasma (datos no descritos en materiales y métodos) en dicho año, no fue posible encontrar un laboratorio capaz de medir Cu en dicha matriz, optando por medir Cu en hígado formolado, el cual fue enviado para su análisis fuera del país. La determinación de Cu en el suero o plasma obtenida e interpretada apropiadamente es una excelente herramienta de diagnóstico fácil y barata (McDowell, 2003). A esta condición (i.e., escasos laboratorios capaces de medir Cu) se debe agregar que la gran mayoría de los forrajes uruguayos evidencian valores bajos de Cu (6,2 - 6,8 ppm CV=68,9%) (Ungerfeld, 1998). Sin embargo, la ausencia o baja prevalencia de la enfermedad reportada por los laboratorios de diagnóstico indican que la presentación clínica de enfermedad tiene un comportamiento esporádico, pero pérdidas sub-clínicas pueden ocurrir y deben ser mejor estudiadas.

El análisis coprológico evidenció una marcada diferencia entre las muestras tomadas de animales sin signos clínicos de la deficiencia de Cu y animales con signos clínicos y con deficiencia de Cu (Tabla 10). Este efecto podría atribuirse a la débil respuesta inmunológica de animales con dicha carencia (Fiel & Nari, 2013). Un diagnóstico diferencial por considerar debido a los signos clínicos, presencia de lesiones abomasales y condiciones epidemiológicas es la Ostertagiasis tipo II. Esta enfermedad fue descrita en la región ocurriendo generalmente a fines del verano e inicio de otoño (Maglione, 2013), en la que es frecuente observar gastritis aguda con hiperplasia, metaplasia y dilatación de las glándulas abomasales, y miles de larvas hipobióticas en la mucosa del abomaso (Uzal et al., 2016), las cuales no fueron observadas en nuestro caso.

Los signos clínicos clásicos de la enfermedad (diarrea, mala condición corporal, debilidad, dificultades para caminar o levantarse, obnubilación y acromotriquia) como los observados en la mayoría de la animales afectados son bien conocidos aunque no son patognomónicos, debiendo incluirse en el diagnóstico diferencial la subnutrición energética y proteica (Constable et al., 2017), así como también otras enfermedades infecciosas y/o parasitarias como virus de la Diarrea Viral Bovino, Coronavirus, Rotavirus, *Salmonella* sp, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* tipo C, *Cryptosporidium parvum*, gastroenteritis verminosa entre otros (Uzal et al., 2016). A pesar del común denominador de diarreas, muchas de los diagnósticos diferenciales mencionados pueden excluirse con los estudios histopatológicos, asociados a los

datos epidemiológicos y/o respuesta al tratamiento como en este caso (datos no descritos en esta tesis) (McDowell, 2003; Smith, 2014; Underwood & Suttle, 1999). Debido al rol del Cu en los sistemas antioxidantes y respuesta inmunológica (Zachary, 2017) es posible que muchos animales con deficiencia de Cu también evidencian coinfecciones con uno o varios de los agentes etiológicos antes mencionados, por lo cual la deficiencia de este mineral debe ser considerada durante el desarrollo de dichas enfermedades. Estudios que nos permitan evidenciar el rol 'inmunosupresor' y el impacto subclínico de la deficiencia en la presentación de otras enfermedades infectocontagiosas en la región deben ser realizados.

La muerte aguda debido a una falla cardíaca asociado a la deficiencia de Cu fue reportada previamente (Olivares, 2016; Marques et al., 2003). Los hallazgos microscópicos vistos en este caso coinciden con Olivares (2016) donde se observaron sitios de degeneración con aumento de tejido conectivo e infiltrado inflamatorio histiocítico. Aunque el peso del corazón no fue realizado, en nuestro caso, pudimos observar que había engrosamiento evidente del ventrículo derecho con disminución de la luz de este. De acuerdo con Olivares, (2016), la única alteración macroscópica entre animales con deficiencia de Cu y el grupo control, fue el ligero aumento (no significativo) del peso del corazón en el grupo deficiente.

El tratamiento para esta enfermedad es la suplementación mineral con Cu (Torre et al., 2005). La administración de este mineral se puede lograr por diferentes vías incluyendo dosificación parenteral, uso de mezclas minerales sueltas o en bloques vía oral, y fertilizaciones de suelos con Cu (Rosa et al., 2013; Torre et al., 2005). Dado el riesgo de intoxicación que conlleva la administración de sales de Cu vía parenteral o el incorrecto uso de sales minerales formuladas para otras categorías/especies es posible que sub-dosificaciones o intoxicaciones ocurren (Torre et al., 2005). En Uruguay el método más adaptado desde el punto de vista logístico es el uso de sales minerales parenteralmente u orales, sin embargo, el uso incorrecto de la suplementación mineral ocurre frecuentemente (Schild et al., 2021) no sólo por errores de subdosificación o sobredosificación sino también incorrecto tiempo de suplementación (< 3 meses) el cual no es adecuado para reponer las reservas hepáticas. Estudios epidemiológicos que nos permitan evaluar el uso de sales minerales a nivel país deben ser realizados.

11. CONCLUSIÓN

La carencia de cobre puede ocurrir esporádicamente en el noreste de Uruguay, en campos con severa deficiencia de Cu en el forraje, después de periodos lluviosos prolongados y en potreros anegables.

12. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Almeida, V. M., Lima, T. S., Silva-Filho, G. B., Bom, H. A. S. C., Fonseca, S. M. C., Evêncio-Neto, J., Souza, F. A. L., Riet-Correa, F., & Mendonça, F. S. (2022). Copper deficiency in dairy goats and kids. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 42. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-7162>
- Baker, D. H. (1999). Cupric oxide should not be used as a copper supplement for either animals or humans. *Journal of Nutrition*, 129(12), 2278-2279. <https://doi.org/10.1093/jn/129.12.2278>
- Balbuena, O., McDowell, L. R., Luciani, C. A., Conrad, J. H., Wilkinson, N., & Martin, F. G. (2003). *Estudios de la Nutrición Mineral de los Bovinos para carne del este de las provincias de Chaco y Formosa (Argentina). Cobre, Molibdeno y Azufre*. Sitio Argentino de Producción Animal. https://www.produccion-animal.com.ar/suplementacion_mineral/206-cobre_molibdeno_azufre_3.pdf
- Boila, R. J., Devlin, T. J., Drysdale, R. A., & Lillie, L. E. (1984). Geographical variation in the copper and molybdenum contents of forages grown in northwestern manitoba. *Canadian Journal of Animal Science*, 64(4). <https://doi.org/10.4141/cjas84-103>.
- Brem, J. J., Van Rey, J. P., Trulls, H. E., Ortíz de Rus, L. M., Pochon, D. O., & Brem, J. C. (2003). Radiopacidad conservada en huesos de ratas deficientes en cobre. *Revista Veterinaria*, 14(2), 71-74. <https://doi.org/10.30972/vet.1422015>
- Cabrera C.M., Pittaluga A., Del Puerto M., Asuaga A., & Astigarraga L. (2019). Uso Sostenible de Campo Natural. *INIA, FPTA*, 73.
- Carriquiry, R. (2022). Carencia de cobre. *Revista del Plan Agropecuario*, (183), 44-46.
- Carriquiry, R. & Frade, S. (2017). Estudio de la nutrición mineral de bovinos sobre pasturas naturales del Uruguay. *Revista del Plan Agropecuario*, (164), 30-32.
- Carriquiry, R., Frade, S., Jaurena, M., Uruarte, G., Armand Ugon, P., González, I. & Falcon, A. (2018, marzo 6). *Caracterización de la nutrición mineral en establecimientos ganaderos* [Resumen]. Congreso Asociación Uruguaya de Producción Animal, Tacuarembó, Uruguay.
- Cavalheiro A.C.L., & Trindade D.S. (1992). *Os minerais para bovinos e ovinos criados em pastejo*. Sagra-DC Luzzatto. Pp142.
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done S.H., Grünberg W., & Radostits, O.M. (2017). *Veterinary medicine a textbook of the diseases of cattle horses sheep pigs and goats* (11° ed.). Elsevier. Pp2278.
- Cuadro, R. (2019). *Profundidad de muestreo y método de determinación de P extractable en suelo para el diagnóstico de la fertilidad en pasturas* [Tesis de Maestría. Facultad de Agronomía, Udelar]. Ainfo

<http://www.ainfo.inia.uy/digital/bitstream/item/13255/1/TESIS-Msc-Robin-Cuadro-2019.pdf>.

- Cuenca, L., Fernández, A., Alonso, T. & Decia, C. (1981). Niveles de minerales en pasturas y tejidos de bovinos de carne en el Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*, 77, 103-109.
- Davis, G.K., & Mertz, W. (1987). Copper. En W. Mertz (Ed.), *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* (5° ed., pp. 301-364). Academic Press.
- De Vries, M. F. W. (1995). Estimating forage intake and quality in grazing cattle: A reconsideration of the hand-plucking method. *Journal of Range Management*, 48, 370-375.
- Dixon, R.M., Anderson, S.T., Kidd, L.J., & Fletcher, M.T. (2020). Management of phosphorus nutrition of beef cattle grazing seasonally dry rangelands: a review. *Animal Production Science*, 60(7), 863-879.
- Fazzio, L. E., Rosa, D.E., Picco, S.J., Melani, G., Minatel, L., & Mattioli, G.A. (2006). Efecto de la suplementación parenteral con cobre durante el último tercio de gestación de vacas en zona de hipocuprosis. *Revista Veterinaria*, 17(2), 84-87. https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/116163/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Fiel, C. & Nari, A. (Eds.) 2013. *Enfermedades Parasitarias de importancia clínica y productiva en rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su prevención y control*. Hemisferio Sur. Pp 752.
- García, J., Cuesta, M., Pedroso, R., Gutiérrez, M., Mollineda, A., & Figueredo, J. (2006). Efecto del cobre sobre la reproducción en novillas lecheras de Cuba. *Revista MVZ Córdoba*, 11(2). <https://doi.org/10.21897/rmvz.442>
- Guerrero, J., & Colucci, P.E. (1987, junio 8-12). *Situación actual y perspectivas de la investigación sobre nutrición mineral de bovinos en el Uruguay*. Reunión sobre determinación de carencias y suplementación mineral de bovinos, Campo Grande, Brasil.
- Haydock, K. P., & Shaw, N. H. (1975). The comparative yield method for estimating dry matter yield of pasture. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 15(76). <https://doi.org/10.1071/EA9750663>
- Healy, J., & Tipton, K. (2007). Ceruloplasmin and what it might do. *Journal of Neural Transmission*, 114(6). <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0687-7>
- Kumar, V. (2015). *Robbins y Cotran: patología estructural y funcional* (9° ed.). Elsevier. Pp 1408.
- Laloti, V., Muruais, G., Tsuchiya, Y., Pulido, D., & Sandoval, I. V. (2009). Molecular mechanisms of copper homeostasis. *Frontiers in Bioscience*, 14(13). <https://doi.org/10.2741/3575>

- Little D. A. (1972). Bone biopsy in cattle and sheep for studies of phosphorus status. *Australian Veterinary Journal*, 48(12), 668-670. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1972.tb09244.x>
- Lutsenko, S., Barnes, N. L., Bartee, M. Y., & Dmitriev, O. Y. (2007). Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiological Reviews*, 87(3). <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2006>
- Maglione, R. I. (2013). Evaluación de un programa de control de nematodos gastrointestinales en vaquillonas de primer entore en un establecimiento comercial [Tesis de grado, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República]. Colibri <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/2757>
- Marcelino, L. (2009). *Deficiencias de Cobre en Bovinos* [Tesis de Grado inédita]. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro.
- Marqués, A. P., Riet-Correa, F., Soares, M. P., Ortolani, E. L., & Giuliadori, M. J. (2003). Mortes súbitas em bovinos associadas à carência de cobre. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 23(1). <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2003000100005>
- Mattioli, G. (Ed.) (2019). *Nutrición Mineral y Vitamínica de Bovinos* (2ª ed.). CCB Academic Press
- McDowell, L.R. (2003). *Minerals in animal and human nutrition*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51367-0.X5001-6>. Pp 660 p.
- McKean, S.J. (1993). *Manual de análisis de suelos y tejido vegetal*. Centro Internacional de Agricultura Tropical. http://ciat-library.ciat.cgiar.org/Articulos_Ciat/Digital/S593.M2_Manual_de_an%C3%A1lisis_de_suelos_y_tejido_vegetal_Una_gu%C3%ADa_tec%C3%B3nica_y_pr%C3%A1ctica_de_metodologia.pdf
- McMurray, C. (1980). Copper deficiency in ruminants. En D. Evered, & G. Lawrenson (Eds.). *Ciba Foundation Symposium 79 - Biological Roles of Copper* (pp. 183-207). John Wiley & Sons. Pp 343.
- Mejía, O. R., Ruiz, M., Clavijo Grimaldi, D., Ruiz, A. L., García Cardona, A., & Casadiego, C. A. (2006). Bases biológicas y patobiológicas humanas del metabolismo del cobre. *Universidad Médica*, 47(1), 55-72.
- National Research Council. (2001). *Nutrient requirements of dairy cattle* (7ª ed.). National Academic Press. Pp 405.
- Olivares, W. R. I. (2016). *Efectos de la deficiencia de cobre inducida por altos niveles de molibdeno y azufre en la dieta sobre el corazón de bovinos* [Tesis de grado]. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
- Picco, S. J., de Luca, J. C., Mattioli, G., & Dulout, F. N. (2001). DNA damage induced by copper deficiency in cattle assessed by the Comet assay. *Mutation Research*

- *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 498(1-2).
[https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(01\)00242-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00242-X)
- Pittaluga, O. (2009). Rol de los minerales en la producción de bovinos para carne en Uruguay. *Boletín Divulgación*, 96.
file:///C:/Users/Usuario/Downloads/18429021009100908.pdf
- Quiroz-Rochac G.F., & Bouda J. (2001). Physiopathology of copper deficiencies in ruminants and its diagnosis. *Veterinaria Mexico OA.*, 32(4), 289-296.
- Raij, B. van, Andrade, J. C., Cantarella, H., & Quaggio, J. A. (2001). *Análise química para avaliação da fertilidade de solos tropicais*. Instituto Agrônômico
- Riet-Correa, F., Bondan, E. F., Mendez, M. C., Moraes, S. S., & Concepción, M. R. (1993). Efeito da suplementação com cobre e doenças associadas à carência de cobre em bovinos no rio grande do sul 1. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 13(314), 45-49.
- Riet-Correa, F., Schild, A. L., Lemos, R., Borges, J. R., Mendonça, F. S., & Machado, M. (2023). *Doença de ruminantes e equídeos* (4ª ed., vol. 2). MedVet. Pp 807.
- Rivero, R., Riet-Correa, F., Dutra, F., & Matto, C. (2011, mayo). *Toxic plants and mycotoxins affecting cattle and sheep in Uruguay*. 8th International Symposium on Poisonous Plants, João Pessoa, Paraíba, Brazil
<https://doi.org/10.1079/9781845938338.0025>
- Rodríguez, A. Maresca, S., & López Valiente, S. (2015). *Por un Cobre. Rendimiento y respuesta inmune de terneros hijos de vacas suplementadas con Cobre*. Sitio Argentino de Producción Animal. https://www.produccion-animal.com.ar/suplementacion_mineral/242-Por_un_cobre.pdf
- Rosa, D.E., Fazzio, L.E., Mattioli, G.A., Picco, S.J., & Furnus, C.C. (2013). *Consecuencias reproductivas de la hipocuprosis bovina: un avance hacia su diagnóstico y prevención en rodeos de Argentina*. Sedici. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/61406>
- Rosa, D. E., & Mattioli, G. A. (2002). Metabolismo y Deficiencia de Cobre en los Bovinos. *Analecta Veterinaria*, 22(1), 7-16.
- Schild, C. O., Boabaid, F. M., Olivera, L. G. S., Machado, M., Vildoza, A., Saravia, A., Custodio, A., Command, C., Martinez, A., Jaurena, M., Dixon, R., & Riet-Correa, F. (2021). Osteomalacia as a result of phosphorus deficiency in beef cattle grazing subtropical native pastures in Uruguay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(5). <https://doi.org/10.1177/10406387211025828>
- Smart, M. E., Cymbaluk, N. F., & Christensen, D. A. (1992). A review of copper status of cattle in Canada and recommendations for supplementation. *Canadian Veterinary Journal*, 33(3), 163-170.
- Smith, B. P. (2014). *Large Animal Internal Medicine* (5ª ed.) Elsevier. Pp 1712.

- Sousa, R. F. A., Almeida, V. M., Neto, J. E., Nascimento, C. W. A., Medeiros, G. X., Medeiros, R. M. T., Riet-Correa, F., & Mendonça, F. S. (2017). Laryngeal Neuropathy in Adult Goats With Copper Deficiency. *Veterinary Pathology*, 54(4). <https://doi.org/10.1177/0300985816681410>
- Suttle, N. F. (2010). Mineral nutrition of livestock (4^a ed.). CABI. Pp 544.
- Tapiero, H., & Tew, K. D. (2003). Trace elements in human physiology and pathology: Zinc and metallothioneins. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 57(9) [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00081-7)
- Tokarnia, C.H., Peixoto, P.V., Barbosa, J.D., Brito M.F., & Döbereiner J. (2010). *Deficiências Minerais em Animais de Produção*. Helianthus.
- Torre, M.H., Viera, I., Facchin, G., Kremer, E., Baran, E.J., Porochin, T., Didonato, V., Irigoyen, C., Irigoyen, J., Saldanha, S., Bussi, J., Ohanian, M., & Fuentes, J. (2005). Incidence of hipocupremia in cattle in northern Uruguay and its alleviation with an injected Cu-Phenylalanine complex. *Livestock Production Science*, 95, 49-56.
- Turski, M. L., & Thiele, D. J. (2009). New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. *Journal of Biological Chemistry*, 284(2). <https://doi.org/10.1074/jbc.R800055200>
- Underwood, E. J., & Suttle, N. F. (1999). *The Mineral Nutrition of Livestock*. Cabi. <https://doi.org/10.1079/9780851991283.0000>. Pp 624 p.
- Unidad Agro-clima y Sistema de información del Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria. (2024). *Banco de datos agroclimático, precipitaciones*. <http://www.inia.uy/gras/Clima/Banco-datos-agroclimatico>
- Ungerfeld, E. (1998). *Factores que afectan el contenido de minerales en pasturas naturales y el estado nutricional de vacunos y ovinos en Uruguay*. Edición Preliminar. INIA Tacuarembó.
- Uzal, F. A., Songer, J. G., Prescott, J. F., & Popoff, M. R. (2016). *Clostridial Diseases in Animals*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118728291>. Pp 360.
- Zachary, J. F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (6^a ed.). Elsevier. Pp 1394.