



COLEGIO DE POSTGRADUADOS

INSTITUCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS AGRÍCOLAS

CAMPUS MONTECILLO

POSTGRADO DE RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTIVIDAD

GANADERÍA

SUPLEMENTO PARENTERAL DE COBRE (Cu) Y HIERRO (Fe) EN CABRITOS DE LA RAZA PASTOREÑA Y SU VALORACIÓN DE SALUD CON EL PERFIL HEMÁTICO

BRENDA NAYELI JUÁREZ LÓPEZ

T E S I S

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

MONTECILLO, TEXCOCO, ESTADO DE MÉXICO, MÉXICO

2022



La presente tesis titulada: **SUPLEMENTO PARENTERAL DE COBRE (Cu) Y HIERRO (Fe) EN CABRITOS DE LA RAZA PASTOREÑA Y SU VALORACIÓN DE SALUD CON EL PERFIL HEMÁTICO**, realizada por la estudiante: **BRENDA NAYELI JUÁREZ LÓPEZ**, bajo la dirección del Consejo Particular indicado, ha sido aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS

RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTIVIDAD

GANADERÍA

CONSEJO PARTICULAR

CONSEJERO (A)

FIRMA

JACINTO EFRÉN RAMÍREZ BRIBIESCA

ASESOR (A)

FIRMA

MARIA ESTHER ORTEGA CERRILLA

ASESOR (A)

FIRMA

CÉSAR CORTEZ ROMERO

ASESOR (A)

FIRMA

ROBERTO GONZÁLEZ GARDUÑO

Montecillo, Texcoco, Estado de México, México, noviembre de 2022

SUPLEMENTO PARENTERAL DE COBRE (Cu) Y HIERRO (Fe) EN CABRITOS DE LA RAZA PASTOREÑA Y SU VALORACIÓN DE SALUD CON EL PERFIL HEMÁTICO

**Brenda Nayeli Juárez López. M.C.
Colegio de Postgraduados, 2022**

RESUMEN

La crianza de los caprinos en el mundo se realiza en las zonas áridas, montañosas y las regiones tropicales, lo cual permite que las cabras aprovechen los escasos recursos vegetales para producir carne y leche. Sin embargo, uno de los principales problemas en los rebaños caprinos es la carencia de minerales, entre ellos el cobre (Cu) y el hierro (Fe); estos oligoelementos son componentes integrales de varias enzimas e intervienen en los procesos fisiológicos. Existen pocos estudios internacionales y en México sobre el diagnóstico y suplementación de Cu y Fe en cabritos neonatos. El objetivo de este estudio fue evaluar la ganancia de peso, el perfil hemático y la concentración de Cu y Fe en cabritos inyectados con dosis única durante un periodo de 42 días, en un sistema extensivo donde la alimentación fue con lactancia y pastoreo. Se utilizaron 80 cabritos neonatos de la raza criolla Pastoreña de uno a cuatro meses de edad con un promedio de 7.73 Kg. Se formaron cuatro grupos con 20 cabritos cada uno y se mantuvieron en pastoreo con el rebaño. Se elaboraron soluciones inyectables de Cu y Fe para los siguientes tratamientos: a) testigo, no se aplicó Cu y Fe; b) con Cu, dosis única preparada con CuSO_4 de 0.4 mgCu/KgPV; c) con Fe dextrán, dosis única de 0.5 mg/kgPV; d) con Cu y Fe a las dosis ya citadas. Se realizaron muestreos cada 14 días para evaluar los perfiles de minerales en sangre y algunas variables hemáticas. Se utilizó un diseño experimental completamente al azar con arreglo factorial 4 x 4; las diferencias entre medias del tratamiento se obtuvieron con LSMEANS del SAS. Los resultados mostraron que las ganancias de peso mejoraron ($P < 0.05$) a los 14 d con la aplicación de Fe y Cu x Fe, pero la aplicación única de Cu no mejoró el peso corporal de los cabritos. Así mismo, la dosificación de Fe mejoró ($P < 0.05$) el peso de los animales a los 14 y 28 días. La dosis de Cu no mejoró el Cu hemático en los animales. Los niveles de Cu hemático disminuyeron ($P < 0.05$) a los 14 días, pero a los 28 y 42 días fueron similares. Las dosis de Fe y Cu x Fe mejoraron ($P < 0.05$) el contenido hemático de Cu a los 42 días. El hematocrito fue similar en todos los tratamientos desde el día 0 hasta el día 28. La sedimentación globular no mostró diferencias significativas entre tratamientos. Los leucocitos aumentaron en todos los tratamientos. En general, todos los tratamientos no mostraron diferencias ($P > 0.05$) entre los 4 tiempos de este estudio sobre las variables hemáticas.

Palabras clave: Deficiencias, cobre, hierro, cabritos, sistema extensivo.

PARENTERAL SUPPLEMENT OF COPPER (Cu) AND IRON (Fe) IN PASTOREÑO KIDS GOATS AND THEIR HEALTH ASSESSMENT WITH BLOOD PROFILE

**Brenda Nayeli Juárez López. M.C.
Colegio de Postgraduados, 2022**

ABSTRACT

The raising of goats in the world is carried out in arid, mountainous and tropical regions, allowing goats to take advantage of scarce plant resources to produce meat and milk. However, one of the main problems in goat herds is the lack of minerals, among some of these is copper (Cu) and iron (Fe), these trace elements are integral components of various enzymes and are involved in physiological processes. There are few international studies and Mexico on the diagnosis and supplementation of Cu and Fe in neonatal kids. Consequently, the objective of this study was to evaluate weight gain, blood profile, and Cu and Fe concentration in goat kids injected with a single dose over a period of 42 days in an extensive system where the only feeding is lactation and grazing. The work place was carried out in Santo Domingo Tonalá located in the northwestern part of the state of Oaxaca in the region of the Mixteca Baja. 80 newborn kids of the Creole Pastoreña breed between 1 to 4 months of age with an average of 7.73 Kg were used four groups formed with 20 goat kids per group. were prepared for the following treatments: a) Control treatment, Cu and Fe were not applied; b) Treatment with Cu, single dose prepared with CuSO_4 of 0.4 mgCu/KgPV; c) Treatment with Fe -dextran, single dose of 0.5 mg/kgPV; d) Treatment with Cu and Fe at the aforementioned doses. Subsequently, four samplings were carried out every 14 days to evaluate the blood profiles, the mineral profiles and some hematic variables. A completely randomized experimental design with a 3 x 4 factorial arrangement was used; differences between treatment means were compared to LSMEANS of SAS. Results: weight gains improved at 14 d with the application of Fe and Cu x Fe, but the single application of Cu did not improve the body weight of the goat kids. Likewise, the dosage of Fe improved the weight of the animals at 14 and 28 days. The dose of Cu was not enough to improve hematic Cu in the animals. Hematic Cu levels decreased at 14 days and then at 28 and 42 days were similar ($P > 0.05$); The doses of Fe and Cu x Fe improved the blood content of Cu at 42 days. Hematocrit was similar in all treatments from day 0 to day 28. Erythrocyte sedimentation did not show significant differences between treatments. But, there was a tendency to decrease sedimentation by one unit at 28 and 42 days. Leukocytes increased in all treatments. In general, all the treatments did not show differences ($P>0.05$) between the 4 times of this study on the blood variables.

Keywords: Deficiencies, copper, iron, goat kids, extensive system.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a CONACYT, al Colegio de Postgraduados Campus Montecillo, al Posgrado de Recursos Genéticos y Productividad- Ganadería.

A mí asesor el Dr. J. Efrén Ramírez Bribiesca por darme la oportunidad de trabajar en su equipo, enseñarme a realizar las cosas con perfección, entusiasmo y dedicación, GRACIAS.

Al Dr. J. Ricardo Bárcena Gama, GRACIAS por sus consejos académicos y de vida que me motivaron a mejorar en lo personal y profesional, por escucharme en situaciones difíciles y el apoyo moral que me ayudó a seguir adelante con entusiasmo.

A mis padres, GRACIAS por el esfuerzo y sacrificio que han realizado durante todos estos años para cumplir mis objetivos, por el apoyo incondicional y la confianza que me brindaron durante esta etapa de mí vida.

A mis hermanos, GRACIAS por ayudarme y acompañarme en mis etapas de crecimiento académico y apoyarme cuando más lo necesito.

A mis ángeles guardianes que me acompañan en las noches de desvelo, en los momentos buenos y malos, GRACIAS por su compañía: Chino, Nina, Bagheraa y Benito.

A mis amigos que me motivaron a seguir adelante con sus consejos y el apoyo que me brindaron durante mí crecimiento personal y académico durante esta etapa, GRACIAS por su amistad incondicional.

CONTENIDO

RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
AGRADECIMIENTOS	v
LISTA DE CUADROS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1 Funciones del cobre.....	3
2.2 Metabolismo del cobre en el enterocito.....	4
2.3 Metabolismo del cobre en el hepatocito.....	5
2.4 Metabolismo de la absorción de cobre en el cerebro.....	7
2.5 Deficiencia y toxicidad de cobre.....	7
2.6 Funciones del hierro.....	9
2.7 Absorción del hierro.....	10
2.8 Deficiencia y toxicidad de hierro.....	12
2.9 Interacción entre el hierro y cobre.....	13
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
3.1 Hipótesis.....	13
3.2 Objetivo general.....	13
3.3 Objetivos particulares.....	13
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	14
4.1 Localización.....	14
4.2 Materiales.....	14
4.3 Elaboración de las soluciones inyectables.....	15
4.4 Metodología.....	15
4.5 Muestreo sanguíneo.....	16
4.5.1 Medición de hematocrito y proteína plasmática.....	16
4.5.2 Conteo de leucocitos.....	16
4.5.3 Digestión ácida de las muestras de sangre para determinación de minerales.....	16
4.5.4 Determinación de Cu por espectrofotometría de absorción atómica.....	17

4.6 Análisis y modelo estadístico.....	17
V. RESULTADOS	17
VI. DISCUSIÓN	24
VII. CONCLUSIONES	28
VIII. LITERATURA CITADA.....	28

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Nivel de dosificación para los tratamientos	15
Cuadro 2. Ganancia de peso de cabritos pastoreños de los cuatro tratamientos	19
Cuadro 3. Valores hemáticos en cabritos suplementados parenteralmente con Cobre (Cu) y Hierro (Fe).....	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Formación de tiomolibdatos en el rumen.	8
Figura 2. Mapa de la zona de estudio.	14
Figura 3. Ganancias de peso en cabritos suplementados parenteralmente con Cu y Fe.	19

I. INTRODUCCIÓN

La crianza de los caprinos en el mundo se realiza en las zonas áridas, montañosas y las regiones tropicales, permitiendo que las cabras aprovechen los escasos recursos vegetales para producir carne y leche. Sin embargo, uno de los principales problemas en los rebaños caprinos es la mortalidad en los neonatos, impactando negativamente en la economía de los ganaderos y pequeños productores. Las principales causas de mortalidad en cabritos son las enfermedades infecciosas respiratorias, digestivas, el síndrome inanición exposición y otras más. En el caso de las deficiencias por minerales, la carencia de selenio (Se) y Zinc (Zn) se han reportado a nivel mundial y en el país. Sin embargo, las deficiencias de cobre (Cu) y hierro (Fe) son limitadas, por lo que se deben enfocar los estudios en el tema.

El Cu y Fe son oligoelementos esenciales, componentes integrales de varias enzimas como ceruloplasmina, citocromo C oxidasa, superóxido dismutasa, tirosinasa, lisil oxidasa, hemoglobina, mioglobina, catalasa y ferritina principalmente (Durango, 2021; Montes, 2019). En particular, las deficiencias de Cu y Fe son endémicas en muchos suelos y forrajes, los niveles que se han reportado en ambos minerales son de 2.5-10 mg Kg⁻¹ y 9 mg Kg⁻¹. En este caso, los cabritos con ataxia ocasionada por la deficiencia de Cu presentan debilidad muscular, tambaleo y dificultad para ponerse de pie (Feoktistova & Clark, 2018; Rizwan *et al.*, 2016). Los niveles de Cu por debajo de 700 ng/mL⁻¹ en sangre indican signos de deficiencia. En el caso de Fe, el principal problema por deficiencia es la anemia ferropriva, los signos clínicos comunes que presentan los animales son pérdida de apetito, apatía, atrofia de las papilas de lengua, palidez en las membranas mucosas y pérdida de peso (Mariana *et al.*, 2011; McDowell, 2003). Las dosis de Fe por vía oral o parenteral que se han reportado en corderos y becerros oscilan entre 9.05-12.94 mg/d y 50-100ppm respectivamente. En general la vía parenteral asegura una buena respuesta del animal para prevenir la deficiencia. Las fuentes de Fe más utilizadas son hierro dextrán, sulfato ferroso y óxido de hierro, estas aseguran la supervivencia de los animales. Pero, aun así, se desconocen las dosis idóneas de Cu y Fe para los cabritos neonatos. Algunos reportes en ovinos y caprinos adultos indican que dosis de Cu y Fe superiores a 10 ppm aumentaron la retención de minerales en los tejidos y mejoraron la estabilidad fisiológica sin mostrar efectos tóxicos (Huang *et al.*, 2013).

En referencia a las fuentes utilizadas, se indica que el aporte de Fe orgánico puede ser útil para incrementar estos elementos en los tejidos. Principalmente el Fe orgánico tiene mejor

biodisponibilidad que las fuentes inorgánicas y al parecer en el Cu no hay diferencias con las fuentes utilizadas (Ranches *et al.*, 2021). La hipótesis de esta investigación indica que el Cu y el Fe por vía parenteral pueden tener un efecto similar sobre la concentración de minerales en los tejidos de los cabritos neonatos. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue evaluar el efecto de ambas fuentes de Cu y Fe y su interacción, sobre las variables de comportamiento del crecimiento, contenido de minerales en los tejidos y algunas variables fisicoquímicas de la sangre, con el fin de mejorar la sobrevivencia y la actividad productiva de los cabritos bajo condiciones extensivas. La hipótesis de esta investigación se basa en que los niveles de Cu y Fe usados por vía parenteral pueden tener un efecto en las variables de crecimiento y es estado físico del animal.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

Los minerales se clasifican en dos grupos con respecto a sus requerimientos; Macroelementos que se encuentran en concentraciones de más de 100 mg/Kg PV, estando relacionados con la formación de tejidos: fósforo (P), calcio (Ca), sodio (Na), cloro (Cl), azufre (S), magnesio (Mg) y potasio (K). Microelementos se encuentran en concentraciones menores de 100 mg/Kg PV cumpliendo funciones regulatorias y como cofactores de enzimas: cobre (Cu), cobalto (Co), manganeso (Mn), zinc (Zn), yodo (I), hierro (Fe), selenio (Se), molibdeno (Mo), flúor (F), cromo (Cr) y níquel (Ni)(Coria, 2020).

Los minerales constituyen entre el 4-5% del peso vivo del animal, estos deben de estar presentes en cantidades adecuadas en la alimentación de los animales ya que se puede presentar una deficiencia o exceso, que se relaciona con la sinergia entre estos, lo que afecta su biodisponibilidad, esto sucede durante los procesos de absorción, transporte, captación celular, función intracelular y en sitios de almacenamiento o excreción(Campos, 2015; Patiño *et al.*, 2011). Los minerales aumentan la respuesta inmune de los animales frente a variedades de antígenos y la resistencia a enfermedades infecciosas.

2.1 Funciones del cobre

El Cu es un micromineral que se requiere en pequeñas cantidades, desempeña un papel importante en actividades metabólicas, crecimiento, producción y reproducción, mejora las defensas antioxidantes que son primordiales para el mantenimiento de la salud a través de un sistema inmunológico adecuado, así como el correcto funcionamiento de enzimas y proteínas involucradas en procesos fisiológicos y bioquímicos, además de mejorar el metabolismo del colesterol, glucosa y hierro en el cuerpo (Saka *et al.*, 2022). Es un componente de proteínas de la sangre importante en el metabolismo del oxígeno, es necesario para la pigmentación normal del pelo, piel y lana (Campos, 2015).

El Cu es un cofactor de diversas enzimas “cuproenzimas” donde se encuentra unido a residuos aminoacídicos específicos del sitio proteico catalítico, aproximadamente el 90% de Cu en el plasma se encuentra como metaloproteínas (Azevedo *et al.*, 2005), como:

Ceruloplasmina: Es sintetizada en el hígado, su función es el transporte de Cu a los tejidos, almacenamiento y tiene una acción antioxidante (Durango, 2021). Es esencial para la absorción y transporte de Fe y para sintetizar hemoglobina (Azevedo *et al.*, 2005).

Citocromo C oxidasa: Pertenece al complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial (Mejía *et al.*, 2006). En su estructura contiene un Cu(B) en la subunidad 1 que se encarga de fijar, activar y reducir el oxígeno y en la subunidad 2 se encuentra un Cu(A) que se encarga del transporte de electrones (Montes, 2019). La deficiencia de Cu conduce a trastornos en el metabolismo oxidativo (Azevedo *et al.*, 2005).

La superóxido dismutasa: Se sintetiza en el epitelio alveolar y en el endotelio, su función principal es como antioxidante intracelular, actividad peroxidasa y actividad reductora dismutasa (Durango, 2021; Mejía *et al.*, 2006); La catalasa es un antioxidante peroxisomal, degrada el peróxido de hidrógeno. La dopamina beta-hidroxilasa cataliza la conversión de dopamina a norepinefrina y es dependiente de la vitamina C (Mejía *et al.*, 2006).

Tirosinasa: Enzima que cataliza la degradación de la tirosina encargada de la formación de la melanina (Mejía *et al.*, 2006; Montes, 2019).

Lisil-oxidasas (LOX): Enzima con actividad aminooxidasa desaminativa sobre residuos aminoacídicos de lisina y 5-hidroxi-lisina. Cataliza la formación de colágeno y elastina (Azevedo *et al.*, 2005). Permite la reticulación entre fibras de colágeno, el cual proporciona rigidez estructural y elasticidad (Azevedo *et al.*, 2005). La SOD actúa como principal antioxidante intracelular (Rosa & Mattioli, 2008).

Ferroxidasas: enzimas con función de oxidar el Fe (2+) hacia Fe (3+) que es transportado por la transferrina (Mejía *et al.*, 2006).

Amino-oxidasas cobre-dependientes: catalizan la conversión oxidativa de aminas hacia aldehído y amonio (Mejía *et al.*, 2006).

2.2 Metabolismo del cobre en el enterocito

Aproximadamente el 70% del Cu es absorbido en las células intestinales, específicamente en el borde del cepillo intestinal transportado a través de la membrana apical a diferentes sitios por las

proteínas y pequeños péptidos de membrana “Chaperonas”, las cuales transportan el Cu a proteínas específicas o lo incorporan a enzimas. El Cu de la dieta se encuentra en estado cúprico (Cu^{2+}) para ingresar al enterocito en la cual debe de ser reducido por la membrana reductasa Cybrd1 (Citocromo B reductasa 1) a su estado cuproso (Cu^+) para poder ser capturado por Ctr1 (transportador de Cu específico) (Rosa & Mattioli, 2008). El Cu ingresa al enterocito y es transportado por diferentes chaperonas hacia distintas rutas; en la primera ruta la CCS (superóxido dismutasa) lo transporta en dirección donde se sintetiza la SOD (metaloenzima superóxido dismutasa), en la segunda ruta el Atx1 (Antioxidante 1) y la ATP7A lo transportan directo al aparato de Golgi donde se sintetiza la dopamina β -hidroxilasa. Cuando aumentan los niveles de Cu en la célula la ATP7A, en la membrana basolateral del enterocito se facilita la secreción al sistema venoso portal (Tao & Gitlin, 2003). Pero un exceso de Cu que entra en la vía secretora dentro de la membrana de Golgi, se une a la metalotioneína y se almacena en los lisosomas restringiendo el Cu celular libre. La metalotioneína presenta saturación el Cu que es transportado por la vía secretora ATP7A, que es una proteína ATPasa capaz de unir 6 iones de Cu^+ . El complejo $6 \text{Cu}^+ \text{-ATP7A}$ se transloca a la membrana basolateral para salir de la célula a la circulación y para cumplir esta función el ATP7A utiliza la energía del ATP para liberar Cu^+ a mayor presencia de Cu^+ . El ATP7A se vuelve más activa e hidroliza más ATP para que la liberación sea mayor, en consecuencia la tensión de oxígeno del líquido intersticial provoca la oxidación de Cu^+ a Cu^{2+} (Clarkson *et al.*, 2020; Goff, 2018; López & Miranda, 2020) Al salir del enterocito se une a la transcupreína (portador de cobre en el plasma), a la albumina y secundariamente a los aminoácidos libres para ser transportado desde el intestino al hígado a través de la circulación sistémica (Goff, 2018; López & Miranda, 2020; Rosa & Mattioli, 2008)

2.3 Metabolismo del cobre en el hepatocito

El hígado es el centro metabólico del organismo al recibir las sustancias digeridas y absorbidas en el intestino, cumple un papel importante en el metabolismo del cobre regulando la secreción de este en la bilis. Hay varias enzimas que intervienen en estos procesos, como la Ctr1: (Copper transporter) encargada de la captación hepatocitaria del Cu, el transporte es independiente de energía y es estimulado por el pH ácido a nivel extracelular y altas concentraciones de potasio (Mejía *et al.*, 2006). Atox1: proteína antioxidante encargada de transferir el Cu hacia el aparato de Golgi, tiene funciones accesorias como ser un protector antioxidante neuronales (Mejía *et al.*,

2006); CCS: metalo-chaperonina que se requiere para la liberación del Cu a las cuproenzimas SOD1 y SOD3, se localiza en el espacio intermembranal mitocondrial (Mejía *et al.*, 2006); Cox17: Es requerida para el funcionamiento del citocromo oxidasa, se encuentra en el espacio intermembranal mitocondrial (Mejía *et al.*, 2006); Murr1/COMMD1 (Copper metabolism MURR1 domain containing protein 1): proteína citosólica requerida para el movimiento vesicular del Cu y su excreción en el sistema canicular hepático (Mejía *et al.*, 2006); Bombas ATP dependientes: ATP7A de expresión no hepática y alta expresión neural, es fundamental para la homeostasis del Cu a la ruta sintética secretora de proteínas, ATP7B de expresión hepática (Mejía *et al.*, 2006), al presentarse un aumento del Cu intracelular, estas bombas ATP se movilizan desde el aparato de Golgi hacia el plasmalema y facilitan el secuestro vesicular de Cu para su posterior excreción por el sistema canalicular biliar hepático (Mejía *et al.*, 2006)

El Cu al entrar al hepatocito es reducido y transportado por Ctr1 (transportador de cobre); la CCS (citocromo C oxidasa) y la Cox 17 (proteína chaperona de cobre) transportan cobre al citosol y a la mitocondria; Atx1 transporta cobre al aparato de Golgi a través de ATP7B, este dirige el Cu al Golgi para ser incorporado a la Cp (Ceruloplasmina) el cual es el transportador de cobre predominante en la sangre sistémica la cual es la encargada del 95% del cobre distribuido a los tejidos después de ser sintetizado en el hígado es secretada por exocitosis a la sangre. La mayoría del Cu que es secretada lo hace unido a la holoceruloplasmina y cuando se elevan los niveles de Cu intracelular, la ATP7B se asocia con los lisosomas ayudando el transporte a la luz lisosomal y la eliminación del exceso de Cu a la bilis vía exocitosis (Goff, 2018; López & Miranda, 2020; Mesa Latorre *et al.*, 2016). El exceso de reservas de Cu en el hígado es excretado a la bilis por la ATP7B. El cobre- ceruloplasmina regresa al hígado, los hepatocitos endoteliales eliminan los residuos de ácido siálico para poder metabolizarla y ser excretada a través de la bilis el cual evita la toxicidad de Cu en el animal (López & Miranda, 2020), el Cu biliar está unida a las sales biliares que inmovilizan el Cu evitando su reabsorción ya que cualquier alteración en la homeostasis de este micromineral provoca una acumulación hepática y el exceso se exporta a la bilis por medio de las chaperonas COMMD1 (Cu metabolismo MURR1 dominante) que se une a la región N-terminal de ATPB, y potencialmente también al XIAP (inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma X) siendo una reserva de Cu biliar no reabsorbible (Tao & Gitlin, 2003).

La intoxicación por Cu se puede presentar de dos formas:

Aguda: causada por la administración única de una dosis muy elevada de Cu o de la liberación elevada de Cu en el hígado. Se generan signos clínicos como la disminución del apetito, aumento de la sed, apatía, debilidad, falta de motilidad del estómago y color amarillento de las membranas mucosas.

Crónica: Se produce por la ingestión prolongada de altas dosis de este micromineral (Wysocka *et al.*, 2019), generando una acumulación excesiva de Cu en el hígado, y se produce una intoxicación crónica presentando una crisis hemolítica aguda con liberación de Cu libre hacia el torrente sanguíneo, generando signos como dolor abdominal, vomito y diarrea (Hill & Shannon, 2019).

Martins *et al.* (2020) reportaron que el suplemento de Cu para bovinos con valores de 20 a 50 mg/kg de DM es potencialmente tóxico, generando signos clínicos como anorexia, incoordinación motora, pérdida del equilibrio, ictericia, orina marrón o negra, diarrea y muerte después de los 10 a 302 días después del consumo.

2.4 Metabolismo de la absorción de cobre en el cerebro

El cerebro de los mamíferos es uno de los órganos con mayor concentración de Cu y de iones metálicos, ya que contiene cantidades superiores que en la sangre (Zatta & Frank, 2007). Los astrocitos junto con las neuronas son las células más abundantes del cerebro, cumplen funciones como el mantenimiento de la homeostasis iónica extracelular, modulación de la transmisión sináptica y la plasticidad. El suministro de metabolitos y la defensa del cerebro contra el estrés oxidativo y toxinas. Se consideran reguladores clave de la homeostasis de los metales redox-activos Fe y Cu en el cerebro (Dringen *et al.*, 2013), ya que protegen a las neuronas contra la toxicidad inducida por metales con ayuda de la captación rápida y el almacenamiento de los iones metálicos. La vía de eliminación se da por exocitosis, se deposita en la bilis y se excreta, el porcentaje dependerá del estado del animal, condiciones físicas, edad, raza etc.(Durango, 2021).

2.5 Deficiencia y toxicidad de cobre

El Cu es indispensable para favorecer el crecimiento del sistema inmunológico, a nivel celular presenta una actividad bactericida para prevenir infecciones. Los rumiantes con hipocuprosis muestran una disminución de linfocitos B para producir anticuerpos y con ello una baja respuesta

inflamatoria, siendo más susceptibles a enfermedades infecciosas (Riaz & Muhammad, 2018; Saka *et al.*, 2022).

Los rumiantes que desarrollan signos de deficiencia de Cu (hipocuprosis), presentan una disminución consistente de las funciones biológicas dependientes del Cu. Se puede presentar en dos formas, la primera o simple, se da cuando hay un bajo aporte del elemento en la dieta. La segunda, es ocasionada por la presencia de minerales antagonistas que interfieren en su absorción (Durango, 2021). En altas concentraciones se puede encontrar al molibdeno (Mo), azufre (S), hierro (Fe), calcio (Ca), cadmio (Cd) y zinc (Zn) (Rosa & Mattioli, 2008). El sulfato (SO_4^{2-}) proveniente de la dieta se reduce a sulfuro (S) al interaccionar con los iones ruminales H^+ , posteriormente reacciona con Mo donde se forman diferentes tiomolibdatos (TMs) (mono-, di-, tri-, tetra- tiomolibdatos) los cuales se unen al Cu con efecto inhibitorio sobre su metabolismo evitando su absorción (Elhashmi *et al.*, 2016; Zatta & Frank, 2007) (Figura 1).

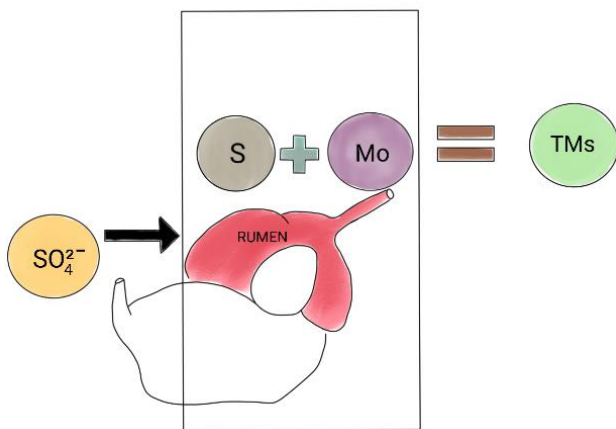


Figura 1. Formación de tiomolibdatos en el rumen.

Los signos característicos de la hipocuprosis son palidez de las membranas mucosas generada por la falta de incorporación de hierro en la hemoglobina desarrollando anemia microcítica e hipocrómica (Wysocka *et al.*, 2019), al presentar una menor actividad feorroxidasa de la ceruloplasmina que genera un aumento en la concentración hepática de Fe (Rosa & Mattioli, 2008), pérdida de pigmentación del pelo, ya que participa en la biosíntesis de melanina, debilidad, arritmia cardíaca, retardo en el crecimiento, alta mortalidad de los recién nacidos (Feoktistova & Clark, 2018; Mejía *et al.*, 2006; Zatta & Frank, 2007), diarrea, baja concentración de hemoglobina, trastornos óseos, nerviosos y cardiovasculares, osteoporosis, bajo rendimiento reproductivo (Rosa

& Mattioli, 2008) y fracturas espontaneas por la función debilitada de los osteoblastos (Wysocka *et al.*, 2019). El sistema nervioso central de los animales afectados presenta baja cantidad de mielina, colapso de la materia blanca en el cerebro, necrosis neuronal y cromatolisis (Zatta & Frank, 2007). Galbat (2020) reportó signos de hipocuprosis en vacas que incluyeron mala condición corporal, anemia e incluso inactividad ovárica en comparación con vacas testigo. Debido a la baja transferencia de Cu materno hacia el feto se desarrollan anomalías en el esqueleto, el metabolismo y el sistema nervioso central, así como lesiones cerebrales graves (Riaz & Muhammad, 2018), especialmente una enfermedad neuronal en pequeños y grandes rumiantes llamada “ataxia neonatal o swayback”, asociada con la fase de mielinización en el sistema nervioso central del feto, que se presenta de dos maneras, la congénita, se desarrolla en el feto manifestando los signos clínicos al nacer con lesiones primarias en el cerebro y una fase de mielinización de la medula espinal (Radwińska & Zarczyńska, 2014; Suttle, 2010) ocasionando incapacidad de levantarse provocando la muerte y la tardía, se presenta entre la semana 1 a 6 meses de edad, presentando ablandamiento de la materia blanca en el cerebro, movimientos descoordinados de las extremidades, dificultad para caminar hasta la muerte (Rizwan *et al.*, 2016; Zatta & Frank, 2007).

El envenenamiento por Cu ya sea agudo o crónico presenta acumulación en el hígado, manifestando signos clínicos como nauseas, vómito, salivación, dolor abdominal, convulsiones, parálisis, colapso y muerte. Con altas ingestas de Cu el tracto digestivo se lesiona y dañan otros órganos internos como los riñones y el cerebro (McDowell, 2003).

2.6 Funciones del hierro

El Fe es un micronutriente importante ya que participa en las funciones del sistema inmune y como potenciador de la defensa del organismo contra infecciones y agentes patógenos (Campos, 2015). El Fe es constantemente reciclado y conservado por el organismo cumpliendo funciones principales como el transporte de electrones (citocromos) y de oxígeno (hemoglobina), el empaquetado en los eritrocitos y almacenamiento (mioglobina). El Fe participa en el tejido muscular, la respiración celular, síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), regula la fagocitosis, tiene actividad de oxido reducción, transporte de electrones y la producción de inmunoglobulinas (McDowell, 2003; Moraleda, 2017; Radwińska & Zarczyńska, 2014).

Las mayores concentraciones de hierro se encuentran en la hemoglobina, enzimas respiratorias, porfirina, ferritina, mioglobina y citocromos. Se une a la hemosiderina y ferritina, teniendo mayor concentración en la médula ósea, hígado y el bazo. El hierro liberado de los enterocitos degradados se reutiliza y almacena (Radwińska & Zarczyńska, 2014; Wysocka *et al.*, 2020). El Fe se encuentra en forma de hemoproteínas como compuestos hemo (hemoglobina o mioglobina), como enzimas hemo (citocromos mitocondriales y microsomales, catalasas y peroxidasas), o como compuestos no hemo (enzimas flavina- Fe, transferrina y ferritina) (McDowell, 2003).

2.7 Absorción del hierro

Los principales sitios de absorción son el duodeno y el yeyuno, los enterocitos se encuentran en la región apical de las microvellosidades intestinales en donde se localiza una ferredoxina intestinal que contienen Cu en su estructura y usa oxígeno como aceptor de electrones para oxidar el Fe de su estado férrico (Fe^{+3}) a ferroso (Fe^{+2}) (Radwińska & Zarczyńska, 2014; Sermini *et al.*, 2017). Por otra parte, la absorción del Fe se ve afectada por diferentes factores, como son el tipo de Fe ingerido y la presencia de activadores o inhibidores de la absorción que se encuentran en el lumen intestinal (Boccio *et al.*, 2003)

En el duodeno se localizan dos proteínas importantes que actúan como moduladores de la absorción del hierro, la proteína DcytB (citocromo B duodenal) se encuentra en la superficie apical del enterocito reduciendo los iones férricos dietarios Fe^{3+} a Fe^{2+} y para ello utiliza los electrones NADP^{+} citosólico (Forrellat, 2016). Posteriormente, el Fe^{2+} es transportado al interior del enterocito para ser incorporado por la proteína DMT1 (transportador de metal divalente 1) es el principal transportador transmembrana desde la luz intestinal al interior de la célula epitelial del intestino, el Fe se moviliza unido a la transferrina que se encuentran en las endosomas, así como la transferencia del Fe en la membrana basolateral del enterocito y el exportador de hierro celular, ferroportina 1 (FPN). Cuando hay bajas reservas férricas, el Fe se transporta del del enterocito a la sangre (Rosolen *et al.*, 2010; Surribas, 2005; Wysocka *et al.*, 2020)

En el citoplasma el Fe puede ser almacenado como ferritina, y es transportado hacia la sangre por medio de la ferroportina. También se encuentra la proteína hefestina, es una oxido reductasa que oxida el Fe^{+2} a Fe^{+3} para unirse a la transferrina y poder ser transportado a los tejidos periféricos (Surribas, 2005).

La hemoglobina representa aproximadamente el 60% de Fe corporal total, tiene como función fijar el oxígeno, así como participar en la regulación del pH sanguíneo, se almacena en los glóbulos rojos (eritrocitos) y representa más del 90% de la proteína total de esas células. La baja concentración de hemoglobina produce hipocromía que está relacionada con la anemia por deficiencia de Fe (Boccio *et al.*, 2003; McDowell, 2003; Surribas, 2005).

La hepcidina (HEP) es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos, su función es regular la homeostasis sistémica del Fe, evitando su sobrecarga al disminuir su transporte en el enterocito, promoviendo su acumulación en el macrófago con la degradación de la ferroportina, inhibiendo el paso del Fe desde los enterocitos, macrófagos y hepatocitos a la sangre (Rosolen *et al.*, 2010; Wysocka *et al.*, 2020). La síntesis de HEP se aumenta con la sobrecarga de Fe y en la inflamación se disminuye la deficiencia de Fe, hay hipoxia o eritropoyesis ineficaz. La disminución de HEP ocasiona aumento en la absorción de Fe (Alvarado *et al.*, 2022; Dorelo *et al.*, 2021; Surribas, 2005).

La ferroportina es una proteína exportadora y se encuentra en todas las células que deben exportar Fe, como la mucosa duodenal, macrófagos hepáticos y las células placentarias. Para que la ferroportina se pueda unir a la transferrina debe convertir el Fe^{2+} a Fe^{3+} esto se logra con la ayuda de las ferroxidasas que contienen Cu en su estructura, el oxígeno se usa como aceptor de electrones para oxidar el Fe (Rosolen *et al.*, 2010). La ceruloplasmina es una ferroxidasa que mueve el Fe a los macrófagos y hepatocitos; además facilita la salida del Fe del hígado Fe^{2+} a Fe^{3+} , para ser absorbidos el intestino (Alvarado *et al.*, 2022; Gambling *et al.*, 2008).

La transferrina (Tf) es una glucoproteína sintetizada principalmente en el hígado, riñón y cerebro. La Tf transporta el Fe^{3+} en el plasma es proveniente de la absorción intestinal y del catabolismo de la hemoglobina (Boccio *et al.*, 2003; Surribas, 2005); Rosolen *et al.*, 2010. Existen dos tipos de Tf, la lactoferrina se agrupa en la familia de las transferrinas las cuales regulan la concentración de Fe libre, es una proteína que se une a dos iones férricos (Fe^{3+}) junto con dos CO_2^- aniones, el ion férrico se une a la lactoferrina a pH básico y se disocia a pH ácido. La saturación de hierro determina la forma de la lactoferrina, apolactoferrina que no contiene hierro; monoférrica contienen un ion férrico, y hololactoferrina contiene dos iones. En tanto la ovoferrina fija el Fe para impedir su disponibilidad para los agentes microbianos (Wysocka *et al.*, 2020).

Los macrófagos son células que almacenan el Fe en el citosol en forma de ferritina, cumpliendo funciones de citoprotector y de reserva de Fe, este es transportado y los iones ferrosos Fe^{2+} deben ser oxidados a ión férrico Fe^{3+} (Pérez *et al.*, 2005). Los macrófagos son la mayor fuente de Fe ya que reciclan el Fe originado de la destrucción de los eritrocitos (Dorelo *et al.*, 2021). La ferritina se encuentra en células relacionadas con la síntesis de la hemoglobina (eritroblastos y reticulocitos), en los macrófagos y en los hepatocitos. La ferritina permite que el Fe esté disponible para los procesos celulares y mantenga protegidos a los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas (Rosolen *et al.*, 2010; Surribas, 2005).

2.8 Deficiencia y toxicidad de hierro

Los rumiantes neonatos son los que sufren deficiencia, debido a que la leche tiene un bajo contenido de Fe, algunas de las causas que ocasionan su deficiencia son factores fisiológicos, como la pérdida de sangre y dieta deficiente. El aumento de las necesidades de Fe es notorio durante la lactancia, una mala absorción puede ser ocasionada por patologías gastrointestinales (Pérez *et al.*, 2005).

El desequilibrio en el metabolismo de Fe se conoce como “ferropenia”, es una fase avanzada de deficiencia de Fe donde no hay reservas férricas movilizables (Alvarado *et al.*, 2022; Moraleda, 2017). En este proceso se genera una disminución progresiva en los depósitos hepáticos, afectando la capacidad de transportar electrones, así como al metabolismo energético y problemas de neurodesarrollo (Alvarado *et al.*, 2022; Forrellat, 2016). La aparición de la anemia microcítica es una de las características más importantes de la deficiencia de Fe, generada por una baja producción de hemoglobina. El proceso se divide en tres etapas, la primera es la “ferropenia”, se presenta una disminución de las reservas tisulares. La segunda etapa es la “ferropenia funcional”, el tejido sanguíneo muestra reducción de la hemoglobina, sin presentar anemia. La tercera es la “anemia ferropénica”, la hemoglobina está en concentraciones muy bajas y hay presencia de anemia (Kincaid, 2000; Surribas, 2005).

La anemia se refiere a la disminución del número de eritrocitos circulantes en sangre y la reducción de la hemoglobina en las células. Hay pérdida de apetito, apatía, atrofia de las papilas de lengua, palidez en las membranas mucosas y pérdida de peso. La presencia de anemia se puede dar por una fuerte infestación de parásitos, ocasionando pérdida de sangre, aumento en la tasa de

degradación de las células sanguíneas y depresión de la hematopoyesis por sustancias tóxicas producidas por los parásitos (Mariana *et al.*, 2011; McDowell, 2003). Los receptores de la transferrina y de la ferritina se encuentran regulados por el Fe que contiene el citosol, una ferropenia aumenta la expresión del receptor de la transferrinaL (Surribas, 2005). Los signos clínicos de toxicosis aguda por Fe incluyen la anorexia, diarrea, hipotermia, acidosis metabólica y muerte. Este proceso se genera por un depósito excesivo de almacenamiento de Fe en los tejidos (siderosis), se aumenta el Fe plasmático (hiperideremia) y hay daño celular en la mucosa intestinal (McDowell, 2003)

2.9 Interacción entre el hierro y cobre

Los niveles de Cu en el hígado aumentan cuando hay una deficiencia de Fe. Asimismo, la deficiencia de Cu genera cambios en el metabolismo del Fe. La presencia de anemia se presenta con la deficiencia de Cu, esta se caracteriza por una vida más corta y retraso en la maduración de los eritrocitos, habiendo acumulación de Fe en el hígado (Gambling *et al.*, 2008). La disminución en la liberación de Fe ocurre cuando el nivel de Cu se altera. Es indispensable la correcta distribución de ambos minerales para la absorción y liberación de estos en todo el organismo (McDowell, 2003; Riaz & Muhammad, 2018).

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La deficiencia de cobre (Cu) y hierro (Fe) causan problemas de salud y afecta el comportamiento productivo de cabritos neonatos en pastoreo.

3.2 Objetivo general

Evaluar la concentración de Cu y Fe sobre el perfil hemático y la ganancia de peso en cabritos neonatos inyectados con una sola dosis de estos minerales durante un periodo de 42 días, bajo un sistema extensivo donde la única alimentación es con lactancia y pastoreo.

3.3 Objetivos particulares

- Preparar soluciones inyectables de microminerales.
- Evaluar una dosis mínima de Cu y Fe para cabritos neonatos.

- Evaluar las concentraciones de Cu y Fe en perfil hemático a diferentes tiempos de la dosificación.
- Evaluar las ganancias de peso en cabritos suplementados por vía parenteral.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Localización

El presente estudio se realizó en la comunidad de Santo Domingo Tonalá localizada en la parte noroeste del estado de Oaxaca en la región de la mixteca baja (Figura 2). Sus coordenadas geográficas son: 97° 58' O y 17° 41' N de 1 390 m. Durante el transcurso del año la temperatura varía de 23°C a 37° C con mínimas 20°C y máximas de 41° C, la temporada calurosa se presenta entre los meses de marzo - mayo y la temporada fresca entre septiembre - febrero.



Figura 2. Mapa de la zona de estudio.

4.2 Materiales

En este estudio se utilizaron 80 cabritos neonatos de la raza criolla Pastoreña entre 1 a 4 meses de edad con un promedio de 7.73 kg. Se formaron 4 grupos con 20 cabritos por grupo, estos se mantuvieron en pastoreo con el rebaño.

4.3 Elaboración de las soluciones inyectables

Los tratamientos fueron asignados de acuerdo a los microelementos administrados de manera parenteral. Las soluciones inyectables fueron elaboradas en el Laboratorio de Nutrición Animal del Programa de Ganadería del Colegio de Postgraduados, Campus Montecillo. Se utilizaron 5 mg/mL⁻¹ de Selenito de sodio (Na SeO₃), 20 mg/mL de Sulfato de Zn (ZnSO₄) y 25 mg/mL de Sulfato de Cu (CuSO₄ · 5H₂O). Todos los minerales se aforaron a 100 mL con agua inyectable, se utilizaron frascos ámbar para almacenar las soluciones previamente esterilizados en autoclave a 120°C por 15 minutos y posteriormente se esterilizaron en la campana de flujo laminar equipada con rayos UV, así como los materiales utilizados para su elaboración.

Para el tratamiento testigo no se suministró Cu y Fe, para el tratamiento 2 (Cu) se suministró 25 mg de Cu, para el tratamiento 3 (Fe) se suministró 100 mg de Fe dextrán y para el tratamiento 4 (Cu – Fe) se suplementó con 25 mg de Cu y 100 mg de Fe dextrán. Se suministró de 0.8 mg de selenito de sodio y 5 mg de sulfato de zinc como método preventivo para todos los tratamientos.

Cuadro 1. Nivel de dosificación para los tratamientos

Tratamiento	Se (mg)	Zn (mg)	Cu (mg)	Fe (mg)
1	0.8	5	-	-
2	0.8	5	25	-
3	0.8	5	-	100*
4	0.8	5	25	100*

*Hierro dextrán (Ferritón 200) de 200 mg de Fe elemental.

4.4 Metodología

El estudio tuvo una duración 44 días y se llevó a cabo entre los meses de febrero a marzo del 2022. Inicialmente se realizó la desparasitación de todo el rebaño, utilizando Dentomax a razón de 0.2 mg/kg de PV. Posteriormente, se apartaron a los cabritos para obtener el peso inicial e identificarlos con cinchos enumerados que se colocaron en la pata derecha y asignarlos al azar a un tratamiento. Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular de los 80 cabritos de 2 a 6 meses de edad. Las

muestras se obtuvieron antes de la suplementación y los cabritos se pesaron cada 15 días. Los cabritos recibieron el manejo normal en pastoreo dado que la administración de los microelementos se realizó únicamente al inicio del experimento.

4.5 Muestreo sanguíneo

Las muestras de sangre de cada cabrito se obtuvieron por punción yugular con el uso de agujas y tubos vacutainer (VACUTAINERTM; BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA), identificados con el número del animal y tratamiento, se mantuvieron en refrigeración para su posterior análisis.

4.5.1 Medición de hematocrito y proteína plasmática

Se utilizaron capilares con heparina y se centrifugaron durante 4 min a 1200 rpm para obtener el volumen celular aglomerado o hematocrito. Se utilizó una regla graduada para medir el total del suero sanguíneo contenido en el capilar y el porcentaje de hematocrito (HTO) se determinó con la siguiente formula:

HTO= Medición del contenido de eritrocito/medición del contenido total del capilar por 100

4.5.2 conteo de leucocitos

Se empleó la técnica descrita por Dawkins et al. (1989). Se preparó la solución de coloración “Carpentier” con eosina acuosa al 2%, se usaron 50 µL de sangre y 450 µL de la solución acuosa en cada disolución. De forma similar se llevó a cabo el conteo de leucocitos totales en el cual se utilizaron 20 µL de sangre y 480 µL de líquido de Turk para cada disolución.

4.5.3 Digestión ácida de las muestras de sangre para determinación de minerales.

Se pesaron 5 g de sangre en tubos digestores, con ayuda de una pipeta se agregaron 10mL de ácido clorhídrico al 70% y 10mL de ácido nítrico; luego se dejaron reposar 5 min para después agitarlas y colocarlas en la placa digestora tapándolas con canicas grandes, la digestión se llevó a cabo durante 4 h a 100°C.

Posteriormente las muestras digeridas se filtraron, usando papel filtro Whatman 42, se aforaron a 25 mL con agua desionizada y se vertieron en botellas de propileno para ser llevadas a congelarlas para su posterior lectura.

4.5.4 Determinación de Cu por espectrofotometría de absorción atómica

Se realizó una solución madre de 10 ppm con el estándar de Cu para poder hacer una curva de 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 y 0.8 ppm, para la lectura de las muestras se utilizó un espectrofotómetro AAnalyts 200 Perkin Elmer Co.

4.6 Análisis y modelo estadístico

Los cabritos se distribuyeron en los tratamientos de acuerdo a un diseño completamente al azar con un arreglo factorial 4 x 4, donde los factores principales fueron: a) Tratamiento con un placebo (sin Cu y Fe), b) inyección con Cu, c) inyección con Fe y d) inyección con Cu y Fe. Todos los tratamientos fueron en dosis única; el segundo factor fue el tiempo de muestreo (0, 14, 28 y 42 d). El modelo incluyó análisis del tratamiento, el tiempo de muestreo (medidas repetidas) y la interacción T x S. Las diferencias entre medias del tratamiento se compararon con LSMEANS usando PDIFF para detectar las diferencias a α 0.05 y 0.1 (SAS, 2016). Se utilizó el siguiente modelo estadístico:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + S_j + (T \times S)_{ij} + \xi_{ijk}$$

Donde:

Y_{ijk} = la variable respuesta en observación k, tratamiento i, tiempo j.

μ = la media general.

T_i = el efecto del tratamiento.

S_j = el efecto del tiempo de muestreo.

$(T \times s)_{ij}$ = el efecto de la interacción del tratamiento por tiempo de muestreo

ξ_{ijk} = el error aleatorio.

V. RESULTADOS

El tratamiento testigo presentó ($P < 0.05$) mayor concentración de Cu el día 14 en comparación con el día 42, el tratamiento suplementado con Cu mostró una ($P < 0.05$) mayor concentración de Cu al inicio del experimento y menor concentración al día 14 mientras que los tratamientos

suplementados con Cu y Fe – Cu mostraron ($P < 0.05$) mayor concentración de Cu el día 42 en comparación al inicio del experimento y al día 28 respectivamente; la concentración de hierro entre días mostró una disminución el día 28 en comparación al día 28 en el tratamiento Cu – Fe mientras tanto entre tratamientos el tratamiento testigo mostró una ($P < 0.05$) mayor concentración de Fe al día 28 en comparación al tratamiento suplementado con Cu – Fe. La concentración de hematocrito mostró ($P < 0.05$) mayor concentración el día 14 en comparación al día 42 en los tratamientos testigo y suplementado con Cu mientras que el tratamiento suplementado con Fe mostró ($P < 0.05$) mayor concentración el día 28 en comparación al día 42. Los niveles de eritrocitos en el tratamiento testigo tuvo ($P < 0.05$) mayor concentración al día 14 en comparación al día 42, mientras que el tratamiento suplementado con Fe tuvo ($P < 0.05$) mayor aumento en comparación al inicio del estudio, entre tratamientos el tratamiento suplementado con Fe obtuvo una ($P < 0.05$) mayor concentración al día 28 en comparación al suplementado con Cu - Fe. La concentración de leucocitos fue ($P < 0.05$) mayor en el grupo testigo el día 42 en comparación al inicio del experimento al igual que el tratamiento suplementado con Cu, al día 14 mostró una ($P < 0.05$) mayor concentración en comparación al inicio del experimento en comparación al inicio del experimento, mientras que al grupo testigo mostró una ($P < 0.05$) mayor concentración al día 28 y 42 en comparación al grupo suplementado con Cu – Fe.

Las ganancias de peso fueron ($P < 0.05$) mayores en los tratamientos suplementados con Fe, Cu – Fe (Cuadro 2) (Figura 3).

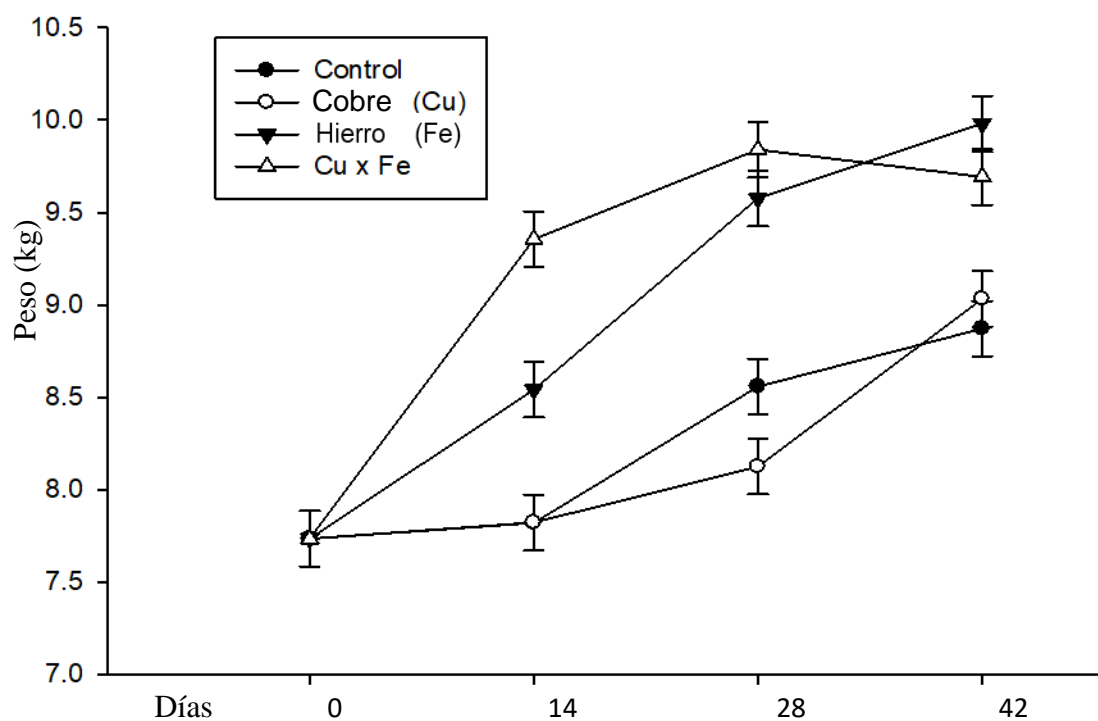


Figura 3. Ganancias de peso en cabritos suplementados parenteralmente con Cu y Fe.

Cuadro 2.. Ganancia de peso de cabritos pastoreños de los cuatro tratamientos

	0	14	28	42	EEM
	Días <i>post</i> -dosificación				
Ganancia de peso					
Testigo	7.70a w	7.82a wx*	8.56a y	8.87a	0.29
Cobre (Cu)	7.73a w	7.82a wx*	8.12a y w*	9.03a	0.32
Hierro (Fe)	7.77a w	8.54ab wz	9.57b y	9.98b	0.36
Cu - Fe	7.72a w	9.35ab y* z	9.84b x* y	9.69b	0.32
<i>EEM</i>	0.64	0.64	0.64	0.64	

a, b, Valores en el mismo renglón con letra diferente muestra diferencia significativa ($P < 0.05$).

w-y, Valores en la misma columna con letra diferente muestra diferencia significativa ($P < 0.05$).

* $P < 0.1$. EEM= Error estándar de la media.

Cuadro 3. Valores hemáticos en cabritos suplementados parenteralmente con Cobre (Cu) y Hierro (Fe)

	Días				EEM
	0	14	28	42	
Cobre en sangre, ng/mL					
Testigo	78.75 a w	87.89 a w	83.84 a y	57.92 b x	3.76
Cobre (Cu)	84.25 a w	67.22 bc xy	73.21 ac y	74.16 ac x	2.99
Hierro (Fe)	73.00 a w	83.50 a wy	82.50 ab y	95.26 b y	3.26
Cu - Fe	70.50 a w	82.05 a wy	70.00 a y	92.77 ab y	3.06
EEM	8.13	8.89	9.96	9.69	
Hierro en sangre, µg/mL					
Días					
	0	14	28	42	EEM
Testigo	5550.00 a w	5830.20 a w	5954.54 a w	5336.56 a w	110.52

Cobre (Cu)	5182.25 a w	5314.67 a w	5555.64 a w	5392.00 a w	140.96
Hierro (Fe)	5470.55 a w	5288.15 a w	5289.00 a w	5408.16 a w	121.67
Cu - Fe	5753.45 a w	5656.35 a w	4696.56 b y	5470.55 a w	122.18

EEM

	Días				EEM
	0	14	28	42	
Hematocrito %					
Testigo	33.00 ab w	34.05 a w	31.21 ab w	28.25 b w	0.72
Cobre (Cu)	32.61 ab w	32.78 a w	31.49 ab w	28.57 b* w	0.64
Hierro (Fe)	30.78 ab w	30.80 ab w	32.95 a w	28.41 b w	0.96
Cu - Fe	31.99 a w	31.55 a w	29.38 a w	28.67 a w	0.53
EEM	1.95	1.97	2.24	2.57	

	Días				EEM
	0	14	28	42	
Sedimentación de eritrocitos %					
Testigo	1.95 ab w	2.10 a w	2.01 ab wx	1.82 b* w	0.04
Cobre (Cu)	1.90 a w	2.03 a w	2.07 a wx	1.85 a w	0.04
Hierro (Fe)	1.80 a w	1.97 a* w	2.18 b w	1.82 a w	0.06
Cu - Fe	1.88 a w	2.05 a w	1.93 a x*	1.83 a w	0.03
EEM	0.09	0.11	0.08	0.07	

	Días				EEM
	0	14	28	42	
Leucocitos (10 ³ /mL)					
Testigo	10080 a w	11646 ab w	15030 b w	15110 b w	860

Cobre (Cu)	10356 a w	13794 a w	10878 a w	15020 b w	601
Hierro (Fe)	10566 a w	13032 a w	13296 a w	14268 a w*	743
Cu - Fe	9426 a w	14034 b w	10692 ab x	10800 ab x	673
EEM	952	978	912	924	

a-c, Los valores dentro de una fila en la misma prueba con letras diferentes son significativamente diferentes ($P < 0.05$).

w-y, Los valores dentro de una columna en la misma prueba con letras diferentes son significativamente diferentes ($P < 0.05$)

* $P < 0.1$. EEM= Error estándar de la media.

VI. DISCUSIÓN

El porcentaje de hematocrito no presentó diferencias. Los valores fueron similares a los reportados por Draksler *et al.*, (2002) quienes reportaron niveles de hematocrito en cabritos con deficiencia de Cu de 27.0 ± 1.41 %, mientras que cabritos sanos presentaron un porcentaje de 31.28 ± 1.17 , los valores de referencia son de 22-38%, con un umbral para determinar anemia de 22%, por lo que no se presentaron casos de esa enfermedad. Por otra parte, el porcentaje de hematocrito en cabritos con signos clínicos de ataxia oscilaron en 29.9 ± 3.2 % en comparación al grupo de cabritos sin signos clínicos que obtuvieron un 32.3 ± 4.4 % (Petkov *et al.*, 2005).

El número de eritrocitos observados en este estudio fue similar al reportado por Draksler *et al.*, (2002), en este trabajo, en el grupo con deficiencia de Cu los valores para los conteos de eritrocitos reportados fueron 8-18 células $\times 10^6 \cdot \text{dL}^{-1}$, utilizando 36 cabritos criollos divididos en dos grupos con edad entre 1 y 2 meses de edad.

En referencia a los leucocitos, El-khaiat *et al.*, (2012) en cabras de 1 a 1.5 años de edad reportan valores de 12.78 ± 0.64 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ a diferencia del grupo con deficiencia de Cu que mostró 11.96 ± 0.52 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ en la semana 24. En nuestro estudio, la cantidad de leucocitos aumentó al día 28, obteniendo datos del grupo control y el grupo suplementado con Cu mayor al valor 15.11 ± 8.60 y 15.02 ± 6.01 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ respectivamente. Igualmente Draksler *et al.*, (2002) reportaron cantidades de leucocitos de 36 cabritos criollos divididos en dos grupos con edad entre 1 y 2 meses de edad, el grupo control (10.70 ± 1.75 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$) y con síntomas de deficiencia de Cu (18.00 ± 3.49 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$) mostraron valores de referencia de 4-13 (células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$) teniendo un aumento en el segundo grupo relacionando este aumento con alguna enfermedad infecciosa, con relación a sus valores de referencia los datos obtenidos en este trabajo se obtuvieron valores menores a 15.11 ± 8.60 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ pero sin ningún signo clínico con relación a una infección. De igual manera Petkov *et al.*, (2005) reportaron valores mayores de leucocitos en el grupo con signos clínicos de ataxia (23.2 ± 0.8 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$) en comparación con los que no presentan signos clínicos (10.1 ± 0.7 células $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$).

El NRC (2007) refieren que la concentración de Cu en plasma es de 0.9- 1.39 mg/L con lo cual se puede observar que el valor que se presentó al principio del trabajo en todos los animales estuvo por debajo del rango ideal, y el valor más bajo fue de 0.070 mg/L, pero al término del estudio se

pudo observar un aumento de Cu, siendo el valor mayor de 0.095 mg/L, aunque se incrementó ligeramente el valor fue bajo con respecto al sugerido por el NRC (2007). Draksler *et al.* (2002) observaron niveles de Cu en suero de cabras criollas de 0.5 mg.mL con signos clínicos de ataxia enzoótica, los autores revirtieron la deficiencia de Cu en cabritos con niveles séricos <450 mg.L⁻¹ inyectando en tres ocasiones 150 mg de glicinato de Cu. Los valores de Cu en plasma en animales de 4±6 meses de edad 3.17 mg/L y en animales de 9±12 meses de edad 4.25 mg/L (Ahmed *et al.*, 2001).

En el caso de los requerimientos de Cu para caprinos, el NRC (2007) sugiere que deben de ser de 15-25 mg⁻¹ kg MS. Incluso este nivel puede disminuir la grasa de cobertura en corderos (6.7 vs. 16.7 o 26.7 mg Cu kg⁻¹ MS), (Cheng *et al.*, 2008) y cabras cruce de Boer x cabra española (17 vs. 117 o 217 mg Cu/d) (Solaiman *et al.*, 2014). Estos resultados indican que el nivel de Cu en la dieta influye sobre el metabolismo de los ácidos grasos. Otro estudio indica que el suplemento de Cu con dosis de 20 mg Cu kg⁻¹ MS a una dieta basal que contenía 14.3 mg Cu kg⁻¹ MS aumentó la grasa dorsal, el contenido de grasa intramuscular (IMF) y concentraciones de AGPI ácidos grasos en el músculo del lomo de cabritos(Huang *et al.*, 2013).

El efecto de Cu en el metabolismo de los lípidos puede estar asociado a genes de ARNm implicado en el metabolismo de los lípidos. La ganancia diaria promedio y la conversión alimenticia no se afectaron por la suplementación de Cu (Zhang *et al.*, 2022). Otro estudio similar indica que en cabritos de razas nativas de Grecia durante un estudio de 140 días, la suplementación de Cu con dosis desde 10 o 30 mg Cu kg⁻¹ MS tuvo efecto en la ganancia de peso (Luginbuhl *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2022). En estudio realizado por Ward *et al.*, (1993) en novillos, indican que la tasa de crecimiento de los animales alimentados con una dieta suplementada con CuSO₄ fue mayor en comparación con los suplementos de Cu-lisina en los primeros 21 días, pero después de 98 días, los parámetros de eficiencia alimenticia, el consumo de alimento, hubo mayor ganancia de peso en novillos que recibieron suplementos con proteinato de Cu (Wittenberg *et al.*, 1990). Datta *et al.*, (2007) también reportan una mayor ganancia de peso corporal en cabritos alimentados con una dieta suplementada con Cu orgánico en comparación con los alimentados con suplementos de Cu inorgánico. Datos publicados con aplicaciones de Cu parenteral no existen en cabritos neonatos por lo tanto se dificulta su comparación.

La tasa de crecimiento en los grupos suplementados con Cu se puede deber a una mejor utilización del alimento más que al consumo de alimento. El consumo de alimento entre el grupo tratado con Cu fue similar, aunque el rendimiento del crecimiento fue diferente. En este estudio se mejoró el consumo y la tasa de conversión alimenticia, mejorándose la ganancia de peso en cabras suplementadas con sales de Cu (Saka *et al.*, 2022), desafortunadamente en nuestro estudio no se pudo medir el consumo en los cabritos neonatos. Más aún, el ganado bovino, finalizados con suplementos de Cu, mejoran las ganancias de peso (Engle *et al.*, 2000). Pero, Zhang *et al.*, (2007) reportan una falta de respuesta en la ganancia de peso diaria de las cabras de Cachemira alimentadas con una dieta suplementada con 10 mg Cu/Kg MS o 20 mg/kg de MS. Luginbuhl *et al.*, (2000) también reportan que 10 o 30 mg Cu kg MS durante 88 días no hubo efecto sobre el consumo diario promedio y la ganancia de peso diaria de cabritos destetados. Existen resultados diferentes en varias publicaciones de rumiantes alimentados con Cu, las razones de esta variación son ambiguas y dependen de varios factores. Las formas de suplementación de Cu (ya sea orgánica o inorgánica) y la presencia de minerales antagonistas (S, Mo, Zn, Fe) son los que pueden marcar las diferencias (Arthington & Pate, 2002). Particularmente, la deficiencia de cobre tiene baja absorción, debido a las complejas interacciones nutricionales que ocurren en el rumen. No se puede menospreciar el papel del cobre como elemento traza en el sistema animal; se sabe que aumenta las defensas antioxidantes, que son esenciales para mantener la salud y el sistema inmunológico adecuado. Estos son los principales responsables del funcionamiento normal de una variedad de enzimas y proteínas que están involucradas en diversos procesos fisiológicos y bioquímicos, además de que el Cu mejora el metabolismo del colesterol, la glucosa y el contenido de hierro en el organismo (Zhang *et al.*, 2022).

En referencia al Cu hemático, otros autores también indican que los niveles de Cu en las dietas no afectaron su nivel en sangre (Solaiman *et al.*, 2001; López *et al.*, 2021), y señalan que el Cu plasmático fue independiente de la suplementación con Cu, aunque si los niveles de Cu eran muy altos (> 600 mg de Cu/kg de dieta por cabeza por día), si se observaron diferencias, e incluso hubo una alta variación en los valores de GOT, asociados con signos clínicos aparentes de toxicosis por Cu (Solaiman *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2012). Según los hallazgos de Shen *et al.*, (2021), indican que los leucocitos liberan la LDH durante la respuesta inmunitaria y en consecuencia hay un aumento de la LDH en suero. En nuestro estudio tampoco se dieron las diferencias.

Con referencia al suplemento de hierro, se sabe que la anemia por este mineral en corderos, es un factor de riesgo para el desarrollo de distensión abdominal y gastropatía (Overås *et al.*, 1990). Green & Morgan, (1994), identificaron a la anemia como la principal causa de muerte en corderos lactantes criados en estabulación. Estas muertes ocurrieron entre los 15 y los 30 días de edad, y la deficiencia de hierro fue la causa sospechosa. Otro estudio, también reporta que corderos que desarrollaron hinchazón abomasal tenían niveles de hierro sérico más bajos una semana antes de desarrollar la afección (Crilly & Plate, 2022). En un estudio realizado en corderos se les inyectó por vía subcutánea 300 mg de hierro, como hierro dextrano, los corderos inyectados mostraron menos hinchazón abomasal y mejores tasas de crecimiento. Como mecanismo fisiológico, los autores consideraron que los corderos con deficiencia de hierro desarrollan un apetito anormal. Según Odden *et al.*, (2018), el 8.3 % de los criadores de ovejas en Noruega suplementan con hierro a los corderos recién nacidos con la intención de prevenir la hinchazón del abomaso, e infecciones de coccidiosis o ambas. En este trabajo se obtuvieron diferencias significativas en ganancias de peso a los 28 y 42 días lo contrario obtenido por Crilly & Plate, (2022), suplementaron con 150 mg de Fe dextrán a corderos recién nacidos, los cuales obtuvieron diferencias no significativas en ganancia de peso mientras que la suplementación con 300 mg de Fe mostró una ganancia de peso significativa. Desafortunadamente no hay estudios sobre la administración de Fe inyectado en cabritos neonatos que evalúen los parámetros productivos y concentraciones de este mineral en sangre. Aunque otros estudios indican que es común encontrar una concentración reducida de hierro durante el período posnatal en terneros (Atyabi *et al.*, 2006; Bostedt *et al.*, 1990), caballos (Harvey *et al.*, 1987) y cerdos (Ilic *et al.*, 2006). Particularmente las concentraciones de hierro disminuyen debido a la escasa disponibilidad de hierro en la leche (Gaucheron, 2000; Kondyli *et al.*, 2007) ya que la lactoferrina que transporta al hierro reduce su absorción (Artym & Zimecki, 2005).

Los cambios en la ingesta de hierro influyen en el metabolismo del cobre, la suplementación de hierro redujo la concentración plasmática de cobre a través de su relación antagónica con la absorción de cobre (Sousa *et al.*, 2012). Pero también el suplemento de hierro en la dieta de corderos recién nacidos redujo la concentración de calcio y fósforo en el plasma (Mejia Haro *et al.*, 2009). Por otro lado, la ingesta adicional de hierro en los terneros aumentó la cantidad de eritrocitos y hemoglobina (Miltenburg *et al.*, 1991). La deficiencia de hierro es la más común en todo el mundo y causa trastornos metabólicos que afectan negativamente las condiciones de salud.

La deficiencia de hierro afecta el sistema de defensa antioxidante. Un mal funcionamiento del sistema antioxidante afecta el metabolismo de minerales como el cobre y selenio. Un estudio reciente demostró que la deficiencia de hierro sin anemia se asocia con niveles reducidos de cobre y ceruloplasmina en sangre, y una actividad reducida de superóxido dismutasa en los eritrocitos (Gropper *et al.*, 2003). La deficiencia de hierro se ha asociado con biomarcadores de estrés oxidativo (Prá *et al.*, 2012), los altos niveles de hierro en el organismo pueden inducir lesiones peroxidativas a través de la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que incluye la pérdida de la integridad funcional y la disminución de la renovación de las células epiteliales, así como una marcada muerte de las células de la mucosa (Khoshfetrat *et al.*, 2013). El uso de suplementos de hierro en animales neonatos es esencial para prevenir la deficiencia de hierro en los animales (Hininger *et al.*, 2018). En el presente estudio los cabritos mostraron mejor respuesta productiva con las inyecciones de Fe. También hay información que indica que la necesidad de hierro de los animales varía según la edad, el sexo y la condición corporal (Ahluwalia *et al.*, 2000; Prodanović *et al.*, 2014). El requerimiento de hierro en la dieta de las ovejas se fijó en 30 mg Fe/kg MS. Los animales jóvenes en las primeras etapas de la vida son los más vulnerables a la deficiencia de hierro. La transmisión insuficiente de los minerales requeridos de la madre al feto causa deficiencia de nutrientes y trastornos en el metabolismo (Louvandini *et al.*, 2020). La deficiencia de hierro en la leche es común y se desarrolla la anemia en los corderos lactantes.

VII. CONCLUSIONES

La suplementación con una dosis única de Fe y Cu – Fe a cabritos neonatos en condiciones de pastoreo en tiempo de secas incremento las concentraciones de Fe y Cu, lo que mejoro la condición de salud y la ganancia de peso de los cabritos reduciendo la tasa de mortalidad.

VIII. LITERATURA CITADA

- Ahluwalia, N., Gordon, M. A., Handte, G., Mahlon, M., Li, N.-Q., Beard, J. L., Weinstock, D., & Ross, A. C. (2000). Iron Status and Stores Decline with Age in Lewis Rats. *The Journal of Nutrition*, 130(9), 2378–2383. <https://doi.org/10.1093/jn/130.9.2378>
- Ahmed, M. M. M., Hamed, T. F. M., & Barri, M. E. S. (2001). Variation of zinc and copper concentrations in the plasma of Nubian goats according to physiological state. *Small Ruminant Research*, 39(2), 189–193. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(00\)00183-8](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(00)00183-8)
- Alvarado, C. S., Yanac-Avila, R., Marron-Veria, E., Málaga-Zenteno, J., & Adamkiewicz, T. V. (2022). Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia

- ferropénica. *Anales de La Facultad de Medicina*, 83(1), 65–69.
<https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.21721>
- Arthington, J. D., & Pate, F. M. (2002). Effect of corn- vs molasses-based supplements on trace mineral status in beef heifers. *Journal of Animal Science*, 80(11), 2787–2791.
<https://doi.org/10.2527/2002.80112787x>
- Artym, J., & Zimecki, M. (2005). [The role of lactoferrin in the proper development of newborns]. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 59, 421–432.
- Atyabi, N., Gharagozloo, F., & Nassiri, S. M. (2006). The necessity of iron supplementation for normal development of commercially reared suckling calves. *Comparative Clinical Pathology*, 15(3), 165–168. <https://doi.org/10.1007/s00580-006-0624-4>
- Azevedo, E. B. de, González, & Félix D., H. (2005). Deficiência de cobre, zinco, selênio e cobalto em animais. *Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul*, 1–13.
- Boccio, J., Salgueiro, J., Lysionek, A., Zubillaga, M., Goldman, C., Weill, R., & Caro, R. (2003). Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 53, 119–132.
- Bostedt, H., Jekel, E., & Schramel, P. (1990). [The development of iron and copper concentrations in blood plasma of calves in the first days and weeks of life, equally a contribution to the larvaceous neonatal iron deficiency anemia]. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 97(10), 400–403.
- Campos, C. (2015). El impacto de los micronutrientes en la inmunidad de los animales. *Nutrición Animal Tropical*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.15517/nat.v9i1.18778>
- Cheng, J., Fan, C., Zhang, W., Zhu, X., Yan, X., Wang, R., & Jia, Z. (2008). Effects of dietary copper source and level on performance, carcass characteristics and lipid metabolism in lambs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 21(5), 685–691.
<https://doi.org/10.5713/ajas.2008.70642>
- Clarkson, A. H., Paine, S., Martín-Tereso, J., & Kendall, N. R. (2020). Copper physiology in ruminants: Trafficking of systemic copper, adaptations to variation in nutritional supply and thiomolybdate challenge. *Nutrition Research Reviews*, 33(1), 43–49.
<https://doi.org/10.1017/S0954422419000180>
- Coria, M. (2020). Nutrición mineral en ganadería. *Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria*, 9.
- Crilly, J. P., & Plate, P. (2022). Anaemia in Lambs and Kids Reared Indoors on Maternal Milk and the Impact of Iron Supplementation on Haemoglobin Levels and Growth Rates. *Animals*, 12(14). <https://doi.org/10.3390/ani12141863>
- Datta, C., Mondal, M. K., & Biswas, P. (2007). Influence of dietary inorganic and organic form of copper salt on performance, plasma lipids and nutrient utilization of Black Bengal (*Capra hircus*) goat kids. *Animal Feed Science and Technology*, 135(3–4), 191–209.
<https://doi.org/10.1016/j.anifeeds.2006.06.008>

- Dorelo, R., Méndez, D., Oricchio, M., & Olano, C. (2021). Anemia y patología digestiva. *Anales de La Facultad de Medicina*, 8(1), 0–3. <https://doi.org/10.25184/anfamed2021v8n1a4>
- Drakslar, D., Núñez, M., Apella, M. C., Agüero, G., & González, S. (2002). Copper deficiency in Creole goat kids. *Reproduction Nutrition Development*, 42(3), 243–249. <https://doi.org/10.1051/rnd:2002022>
- Dringen, R., Scheiber, I. F., & Mercer, J. F. B. (2013). Copper metabolism of astrocytes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(MAR), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00009>
- Durango, D. P. L. (2021). Patologías asociadas a la deficiencia de cobre y zinc que afectan al ganado bovino. *UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA*.
- Elhashmi, Y., Mohamed, A., & Ayman, O. (2016). The Role of Zinc, Manganese and Copper in Rumen Metabolism and Immune Function: A Review Article. *Open Journal of Animal Sciences*, 06(04), 304–324. <https://doi.org/10.4236/ojas.2016.64035>
- El-khaiat, H. M., El-raof, A., Abou-, H. A., & Nasr, S. M. (2012). Clinical haemato-biochemical changes in goats with experimentally-induced copper deficiency with trials of treatment. *Benha Veterinary Medical Journal*, 23(2), 137–147.
- Engle, T. E., Spears, J. W., Xi, L., & Edens, F. W. (2000). Dietary copper effects on lipid metabolism and circulating catecholamine concentrations in finishing steers. *Journal of Animal Science*, 78(10), 2737–2744. <https://doi.org/10.2527/2000.78102737x>
- Feoktistova, L., & Clark, Y. (2018). El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. *Medisur*, 16(4), 579–587.
- Forrellat, B. (2016). Iron metabolism regulation: Two systems, one goal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(1), 4–14.
- Galbat, S. A. (2020). Effect of Some Trace Element Deficiencies on the Reproductive Performance of Cows Innewvalley Governorate. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 66(167), 62–68. <https://doi.org/10.21608/avmj.2020.168461>
- Gambling, L., Andersen, H. S., & McArdle, H. J. (2008). Iron and copper, and their interactions during development. *Biochemical Society Transactions*, 36(6), 1258–1261. <https://doi.org/10.1042/BST0361258>
- Gaucheron, F. (2000). Iron fortification in dairy industry. *Trends in Food Science & Technology*, 11(11), 403–409.
- Goff, J. P. (2018). Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid–base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. *Journal of Dairy Science*, 101(4), 2763–2813. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13112>
- Green, L. E., & Morgan, K. L. (1994). Risk factors associated with postpartum deaths in early born, housed lambs in southwest England. *Preventive Veterinary Medicine*, 21(1), 19–27.

- Gropper, S. S., Kerr, S., & Barksdale, J. M. (2003). Non-anemic iron deficiency, oral iron supplementation, and oxidative damage in college-aged females. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *14*(7), 409–415. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(03\)00072-X](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(03)00072-X)
- Hill, G. M., & Shannon, M. C. (2019). Copper and Zinc Nutritional Issues for Agricultural Animal Production. *Biological Trace Element Research*, *188*(1), 148–159. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1578-5>
- Hininger, F., Moulis, J., & Ayoubi, J. (2018). Iron and Oxidative Stress in Gestational Diabetes. *Nutrition and Diet in Maternal Diabetes*, 479–491. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56440-1_36
- Huang, Y. L., Wang, Y., Spears, J. W., Lin, X., & Guo, C. H. (2013). Effect of copper on performance, carcass characteristics, and muscle fatty acid composition of meat goat kids. *Journal of Animal Science*, *91*(10), 5004–5010. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5820>
- Ilic, V., Petakov, M., Stojanovic, N., Jovicic, G., Bugarski, D., Grbovic, T., Bozic, T., & Kovacevic Filipovic, M. (2006). *RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL IRON BINDING CAPACITY AND TRANSFERRIN CONCENTRATION IN NEONATAL PIGLETS TREATED WITH IRON-DEXTRAN*. *56*(2), 235–242. <https://doi.org/10.2298/AVB603235I>
- Khoshfetrat, M. R., Mohammadi, F., Mortazavi, S., Rashidi, A., Neyestani, T., Kalantari, N., & Esmailzadeh, A. (2013). The Effect of Iron–Vitamin C Co-supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress in Iron-Deficient Female Youth. *Biological Trace Element Research*, *153*(1–3), 171–177. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9695-7>
- Kincaid, R. L. (2000). Assessment of trace mineral status of ruminants: A review. *Journal of Animal Science*, *77*(E-Suppl), 1. <https://doi.org/10.2527/jas2000.77e-suppl1x>
- Kondyli, E., Katsiari, M. C., & Voutsinas, L. P. (2007). Variations of vitamin and mineral contents in raw goat milk of the indigenous Greek breed during lactation. *Food Chemistry*, *100*(1), 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.09.038>
- López, M., & Miranda, M. (2020). Copper supplementation, a challenge in cattle. *Animals*, *10*(10), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ani10101890>
- Louvandini, H., Ieda, E. H., Jimenez, C. R., Corrêa, P. S., Moretti, D. B., Lima, P. M. T., McManus, C. M., Carvalho, H. W. P., & De N. Fernandes, E. A. (2020). Effects of Maternal Dietary Cottonseed on the Profile of Minerals in the Testes of the Lamb. *Biological Trace Element Research*, *197*(1), 159–166. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01971-5>
- Luginbuhl, J. M., Poore, M. H., Spears, J. W., & Brown, T. T. (2000). Effect of dietary copper level on performance and copper status of growing meat goats. *Sheep & Goat Research Journal*, *16*, 65–71.
- Mariana, B., Espartaco, S., Darwin, S., & Jorge, B. (2011). *Anemia Microcítica Hipocrômica En Rumiantes ¿Deficiencia De Hierro O Cobre?* *3*, 145–150.

- Martins, K. P. F., Padilha, V. H. T., Damasceno, T. K., Souza, M. A., Silva, E. M. S., Ribeiro, M., Pereira, A. H. B., & Colodel, E. M. (2020). Chronic copper poisoning in beef cattle in the state of Mato Grosso, Brazil. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 40(9), 651–661. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6526>
- McDowell, L. (2003). Iron. In *Minerals in Animal and Human Nutrition* (pp. 203–233). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51367-0.50010-6>
- Mejia Haro, I., Brink, R. D., & Mejia Haro, J. (2009). Effects of inclusion of different levels of iron in lamb diets on apparent absorption and retention of phosphorus. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8, 19–22.
- 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, 55–72.
- Mesa Latorre, J. M., García Díaz, J. D., Corps Fernández, D., & Valbuena Parra, A. R. (2016). Trastornos del metabolismo del hierro y del cobre. Hemocromatosis y enfermedad de Wilson. *Medicine (Spain)*, 12(19), 1094–1106. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.027>
- Miltenburg, G. A. J., Wensing, T., van Vliet, J. P. M., Schuijt, G., van de Broek, J., & Breukink, H. J. (1991). Blood Hemoglobin, Plasma Iron, and Tissue Iron in Dams in Late Gestation, at Calving, and in Veal Calves at Delivery and Later. *Journal of Dairy Science*, 74(9), 3086–3094. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78494-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78494-4)
- Montes, J. F. (2019). Una visión general del cobre, hierro y zinc en sistemas biológicos. *UNIVERSIDAD COMPLUTENSE*, 1–20.
- Moraleda, J. (2017). Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función. In *Pregrado de Hematología* (Vol. 356, Issue 1408).
- Odden, A., Vatn, S., Ruiz, A., Robertson, L. J., Enemark, H. L., Nes, S. K., Tømmerberg, V., & Stuen, S. (2018). Excretion of *Eimeria* spp. Oocysts in young lambs following iron supplementation. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0404-6>
- Overås, J., Ulvund, M. J., & Waldeland, H. (1990). Gastropathy in young lambs. *Veterinary Record*, 16, 268.
- Patiño, R., Da Silva Filho, J., & Pérez P, J. (2011). Modelos de predicción de exigencias minerales para rumiantes. *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*, 3(2), 344. <https://doi.org/10.24188/recia.v3.n2.2011.409>
- Pérez, G., Vittori, D., Pregi, N., Garbossa, G., & Nesse, A. (2005). Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 39(3), 301–315.

- Petkov, P., Kanakov, D., Binev, R., Dinev, I., Kirov, K., Todorov, R., & Petkova, P. (2005). Studies on clinical and morphological effects of enzootic ataxia on kids goats. *Trakia Journal of Sciences*, 3(5), 30–34.
- Prá, D., Franke, S. I. R., Henriques, J. A. P., & Fenech, M. (2012). Iron and genome stability: An update. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 733(1–2), 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.02.001>
- Prodanović, R., Kirovski, D., Vujanac, I., Dodovski, P., Jovanović, L., & Šamanc, H. (2014). Relationship between serum iron and insulin-like growth factor-I concentrations in 10-day-old calves. *Acta Veterinaria Brno*, 83(2), 133–137. <https://doi.org/10.2754/avb201483020133>
- Radwińska, J., & Zarczyńska, K. (2014). EFFECTS OF MINERAL DEFICIENCY ON THE HEALTH OF YOUNG RUMIANTS. *Journal of Elementology*, 19(3), 915–928. <https://doi.org/10.5601/jelem.2014.19.2.620>
- Ranches, J., Alves, R., Vedovatto, M., Palmer, E. A., Arthington, J. D., & Moriel, P. (2021). Differences in copper and selenium metabolism between Angus (*Bos taurus*) and Brahman (*Bos indicus*) cattle. *Journal of Animal Science*, 99(3), 1–14. <https://doi.org/10.1093/jas/skab048>
- Riaz, M., & Muhammad, G. (2018). Copper Deficiency in Ruminants in Pakistan. *Matrix Science Medica*, 2(1), 18–21. <https://doi.org/10.26480/msm.01.2018.18.21>
- Rizwan, M., Khan, O. A., Sarwar, M., & Kashif, M. (2016). *APPLIED SCIENCES AND BUSINESS ECONOMICS OPEN ACCESS Swayback Disease in Ruminants: A Review*. 3(2), 40–45.
- Rosa, D. E., & Mattioli, G. A. (2008). Metabolismo y deficiencia de Cobre de los bovinos. *Analecta Veterinaria*, 28(2), 34–44.
- Rosolen, N. G., Eberle, S. E., Torres, A. F., & Musso, AM. (2010). Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. *HEMATOLOGIA*, 14(2), 48–57.
- Saka, A. A., Sowande, O. S., Yusuf, A. O., & Ogunleke, F. O. (2022). Importance of dietary copper supplementation in ruminant production: A review. *Nigerian Journal of Animal Production*, 49(2), 73–78. <https://doi.org/https://doi.org/10.51791/njap.v49i2.3484>
- Sermini, C. G., Acevedo, M. J., & Arredondo, M. (2017). Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(4), 690–698. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>
- Shen, X., Song, C., & Wu, T. (2021). Effects of Nano-copper on Antioxidant Function in Copper-Deprived Guizhou Black Goats. *Biological Trace Element Research*, 199(6), 2201–2207. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02342-1>

- Solaiman, S., Maloney, M., Qureshi, M., Davis, G., & D'Andrea, G. (2001). Effects of high copper supplements on performance, health, plasma copper and enzymes in goats. *Small Ruminant Research*, 41(2), 127–139. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(01\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(01)00213-9)
- Solaiman, S., Shoemaker, C., Jones, W., & Kerth, C. (2014). Effects of supplemental copper on the serum lipid profile, meat quality, and carcass composition of goat kids. *Biological Trace Element Research*, 159(1–3), 140–146. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9976-9>
- Sousa, I. K. F. de, Hamad Minervino, A. H., Sousa, R. dos S., Chaves, D. F., Soares, H. S., Barros, I. de O., Araújo, C. A. S. C. de, Júnior, R. A. B., & Ortolani, E. L. (2012). Copper Deficiency in Sheep with High Liver Iron Accumulation. *Veterinary Medicine International*, 2012, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2012/207950>
- Surribas, D. P. (2005). *Prevalencia De Los Trastornos De Las Reservas Del Hierro*. 24(1), 5–40.
- Suttle, N. (2010). *Mineral Nutrition of Livestock, 4th Edition* (4th ed.). <https://doi.org/10.1079/9781845934729.0000>
- Tao, T., & Gitlin, J. (2003). Hepatic copper metabolism: Insights from genetic disease. *Hepatology*, 37(6), 1241–1247. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50281>
- Ward, J. D., Spears, J. W., & Kegley, E. B. (1993). Effect of copper level and source (copper lysine vs copper sulfate) on copper status, performance, and immune response in growing steers fed diets with or without supplemental molybdenum and sulfur. *Journal of Animal Science*, 71(10), 2748–2755. <https://doi.org/10.2527/1993.71102748x>
- Wittenberg, K. M., Boila, R. J., & Shariff, M. A. (1990). Sources for copper-depleted steers fed high molybdenum diets. *Canadian Journal of Animal Science*, 70(May), 895–904.
- Wysocka, D., Snarska, A., & Sobiech, P. (2019). Copper – An essential micronutrient for calves and adult cattle. *Journal of Elementology*, 24(1), 101–110. <https://doi.org/10.5601/jelem.2018.23.2.1645>
- Wysocka, D., Snarska, A., & Sobiech, P. (2020). Iron in cattle health. *Journal of Elementology*, 25(3), 1175–1185. <https://doi.org/10.5601/jelem.2020.25.2.1960>
- Zatta, P., & Frank, A. (2007). Copper deficiency and neurological disorders in man and animals. *Brain Research Reviews*, 54(1), 19–33. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.10.001>
- Zhang, W., Wang, R., Zhu, X., Kleemann, D. O., Yue, C., & Jia, Z. (2007). Effects of dietary copper on ruminal fermentation, nutrient digestibility and fibre characteristics in cashmere goats. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 20(12), 1843–1848. <https://doi.org/10.5713/ajas.2007.1843>
- Zhang, W., Zhang, Y., Zhang, S. W., Song, X. Z., Jia, Z. H., & Wang, R. L. (2012). Effect of Different Levels of Copper and Molybdenum Supplements on Serum Lipid Profiles and Antioxidant Status in Cashmere Goats. *Biological Trace Element Research*, 148(3), 309–315. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9380-2>

Zhang, Y., AO, D., LEI, K., XI, L., Spears, J. W., SHI, H., HUANG, Y., & YANG, F. (2022).
Dietary copper supplementation modulates performance and lipid metabolism in meat goat
kids. *Journal of Integrative Agriculture*. <https://doi.org/10.1016/j.jia.2022.08.066>