



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA CHAPINGO

Departamento de Enseñanza, Investigación y Servicio en Zootecnia

**COMPORTAMIENTO PRODUCTIVO, COMPOSICIÓN
LIPÍDICA Y RETENCIÓN DE COBRE EN POLLOS DE
ENGORDA SUPLEMENTADOS CON COBRE DIETÉTICO**

TESIS

QUE COMO REQUISITO PARCIAL

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS EN PRODUCCIÓN ANIMAL

PRESENTA

ERNESTO MIÑÓN HUESCA



Diciembre de 2004

Chapingo, Estado de México

**COMPORTAMIENTO PRODUCTIVO, COMPOSICIÓN LIPÍDICA
Y RETENCIÓN DE COBRE EN POLLOS DE ENGORDA
SUPLEMENTADOS CON COBRE DIETÉTICO**

Tesis realizada por **Ernesto Miñón Huesca** bajo la dirección del Comité Asesor
indicado, aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el grado
de:

MAESTRO EN CIENCIAS EN PRODUCCIÓN ANIMAL

DIRECTOR: _____

Ph. D. Mariano J. González Alcorta

ASESOR: _____

Ph. D. Maximino Huerta Bravo

ASESOR: _____

M. C. Silvia Carrillo Domínguez

ASESOR: _____

Ph. D. J. Manuel Cuca García

ASESOR: _____

Dr. J. Eduardo Morales Barrera

A-3081

A-T 3081

ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS	iv
ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS	v
CAPÍTULO I	1
1.1 Introducción General.....	2
CAPÍTULO II	4
2.1 Revisión de Literatura	5
2.1.1 Marco Contextual.....	5
2.1.1.1 Situación actual de la producción de pollo de engorda en México	5
2.1.1.2 Situación actual del colesterol sobre la salud pública en México	16
2.1.2 Marco Conceptual.....	22
2.1.2.1 Metabolismo del Colesterol	22
2.1.2.1.1 Estructura Química	22
2.1.2.1.2 Funciones	22
2.1.2.1.3 Síntesis.....	25
2.1.2.1.4 Regulación.....	28
2.1.2.1.5 Transporte	29
2.1.2.1.6 Excreción.....	31
2.1.2.1.7 Excesos	31
2.1.2.2 Metabolismo del Cobre.....	32
2.1.2.2.1 Propiedades Químicas	32
2.1.2.2.2 Análisis Químico	33
2.1.2.2.3 Distribución en el organismo animal.....	35

2.1.2.2.4 Funciones	35
2.1.2.2.5 Absorción	39
2.1.2.2.6 Transporte	41
2.1.2.2.7 Excreción.....	43
2.1.2.2.8 Deficiencias	43
2.1.2.2.9 Toxicidad.....	44
2.1.2.2.10 Interacciones.....	45
2.1.2.2.11 Necesidades	46
2.1.2.2.12 Fuentes	46
2.1.2.2.13 El Cobre como suplemento alimenticio para animales.....	48
2.1.2.3 Relación metabólica entre el colesterol y el cobre.....	51
2.1.2.4 Retención de cobre en alimentos de origen animal y el riesgo de toxicidad para los humanos	54
2.1.2.5 Problemática, Hipótesis y Objetivos.....	58
2.1.2.5.1 Problemática.....	58
2.1.2.5.2 Hipótesis.....	59
2.1.2.5.3 Objetivos	59
CAPÍTULO III.....	60
Niveles óptimos biológicos y económico de cobre dietético en pollos de engorda	61
CAPÍTULO IV	80
Colesterol total y retención de cobre en pollos de engorda suplementados con cobre dietético	81
CAPÍTULO V.....	99
5.1 Literatura General.....	100

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Valor de la producción de huevo, pollo y pavo en México en el 2003.	6
Cuadro 2. Participación porcentual de la avicultura en el PIB 2002.	7
Cuadro 3. Principales estados productores de pollo en México 2003.....	8
Cuadro 4. Causas principales de muerte en México.....	19
Cuadro 5. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en individuos mayores de 20 años de edad en México.	21
Cuadro 6. Efecto de la suplementación dietética elevada de Cu (mg de sulfato de Cu/kg de alimento) sobre el comportamiento productivo del pollo de engorda (variaciones porcentuales en relación con el testigo).	49
Cuadro 7. Dietas base para las fases de iniciación y finalización	65
Cuadro 8. Comportamiento productivo de pollos de engorda durante el periodo de 1 a 21 días de edad.....	72
Cuadro 9. Comportamiento productivo de pollos de engorda durante el periodo de 22 a 42 días de edad.....	73
Cuadro 10. Nivel óptimo económico (NOEMU) de cobre y su variación con respecto al precio del pollo	76
Cuadro 11. Dietas base para las fases de iniciación y finalización	86
Cuadro 12. Colesterol total en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda.....	91
Cuadro 13. Retención de cobre en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda.....	94

ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Gráfica 1. Producción pecuaria en México 2003.....	5
Gráfica 2. Producción de carne de pollo en México.....	6
Gráfica 3. Estacionalidad de la producción de carne de pollo.....	9
Gráfica 4. Consumo de insumos agrícolas (millones de toneladas).....	11
Gráfica 5. Costo de producción de pollo de engorda.....	13
Gráfica 6. Consumo <i>per cápita</i> de carne de pollo en México.....	14
Gráfica 7. Clasificación comercial del pollo de engorda	15
Gráfica 8. Transición demográfica en México 1970 – 2000	16
Gráfica 9. Transición epidemiológica de las cinco principales causas de muerte en México	17
Gráfica 10. Mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón (México 1990- 2001)	18
Gráfica 11. Consumo de alimento de pollos de engorda de 22 a 42 días de edad	74
Gráfica 12. Ganancia de peso de pollos de engorda de 22 a 42 días de edad	74
Gráfica 13. Conversión alimenticia de pollos de engorda de 22 a 42 días de edad .	75
Gráfica 14. Colesterol total en pechuga de pollos de engorda	90
Gráfica 15. Retención de cobre en hígado de pollo de engorda.....	93
Figura 1. Estructura química del colesterol	22
Figura 2. Estructura de la membrana celular	23
Figura 3. Formación de los ácidos biliares a partir del colesterol.....	24
Figura 4. Formación de mevalonato.....	26
Figura 5. Formación del escualeno	27

Figura 6. Formación del colesterol	28
Figura 7. Estructura de las lipoproteínas	30
Figura 8. Arteriosclerosis	32

CAPÍTULO I

1.1 Introducción General

El nivel de colesterol en sangre es un factor de riesgo que predispone a enfermedades isquémicas cardíacas a los humanos. Las enfermedades cardíacas son una de las principales causas de muerte en México (SSA, 2001b). Debido a lo anterior, existe el interés de la población por disminuir la ingestión de grasas, principalmente de colesterol y ácidos grasos saturados. La carne de pollo presenta bajos índices de colesterol y ácidos grasos saturados, pero como en México día con día el consumo de esta carne va en aumento, es importante buscar alternativas para disminuir aún más estos niveles.

El uso del cobre dietético (Cu) en dietas para pollos de engorda ha sido una práctica común en la industria avícola, que se ha ido reduciendo debido principalmente a los problemas de contaminación ambiental que se generan (Bakalli *et al.*, 1995). La utilización del Cu se debe a sus propiedades como promotor de crecimiento ya que su presencia en el tracto gastro intestinal de las aves induce una modificación de la población microbiana y con ello se genera un mejor aprovechamiento de los nutrimentos de la dieta (INRA, 2001). La ganancia de peso es la característica del comportamiento productivo de los pollos de engorda en la que más influye el Cu. Pese a la información existente, no se ha determinado con exactitud el nivel de Cu adecuado para lograr este efecto. Por otra parte, existen evidencias de que la suplementación de Cu puede modificar la composición lipídica de los tejidos de los pollos de engorda, principalmente en cuanto a contenido de colesterol total (Pesti y Bakalli, 1996) y la relación de ácidos graso saturados : insaturados (Engle, 2001), sin embargo, la información existente aún es insuficiente para poder determinar con claridad si este efecto es persistente. Se cree que el efecto del Cu sobre la composición lipídica de los tejidos del pollo de engorda se lleva

acabo indirectamente, el Cu al ser ingerido en cantidades superiores a las recomendadas comienza a depositarse en el hígado de las aves en forma de metalotioneína, actividad que es mediada por la glutatión hepática, la cual en dicho proceso pasa de un estado reducido a un estado oxidado y la forma oxidada de la glutatión deprime la actividad de la 3 hidroxil 3 metil glutaril CoA reductasa, enzima clave en la síntesis de lípidos en el organismo animal (Kim *et al.*, 1992). De igual forma se ha observado que la suplementación con Cu promueve la actividad del sistema ácido graso desaturasa, provocando un cambio en la relación de ácidos grasos saturados : insaturados (Engle, 2001).

En cuanto al grado de retención de cobre en los tejidos de los pollos de engorda, no se conoce con precisión el impacto de la suplementación de este mineral, aspecto de suma importancia por las posibles implicaciones en la salud humana, ya que la utilización de Cu en las aves incrementa la deposición de este mineral en los tejidos del pollo, principalmente del hígado (Miles *et al.*, 1998).

La presente investigación se realizó para cubrir los siguientes objetivos: 1) Evaluar el efecto del Cu sobre el comportamiento productivo de pollos de engorda; 2) Calcular los niveles óptimos biológicos de Cu que maximicen la ganancia de peso y minimicen la conversión alimenticia, y el nivel óptimo económico de Cu que maximice las utilidades de los productores; 3) Evaluar el efecto del Cu sobre la composición lipídica y 4) Determinar el grado de retención de cobre en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda.

CAPÍTULO II

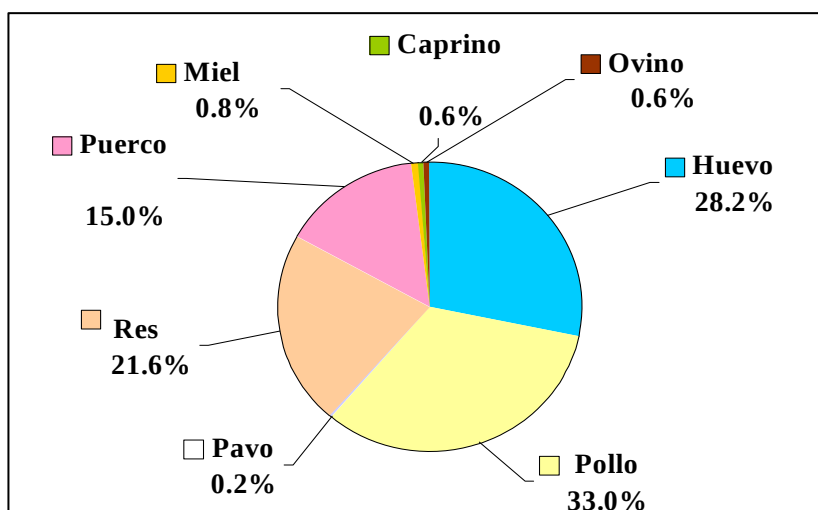
2.1 Revisión de Literatura

2.1.1 Marco Contextual

2.1.1.1 Situación actual de la producción de pollo de engorda en México

- **Participación de la avicultura en la producción pecuaria**

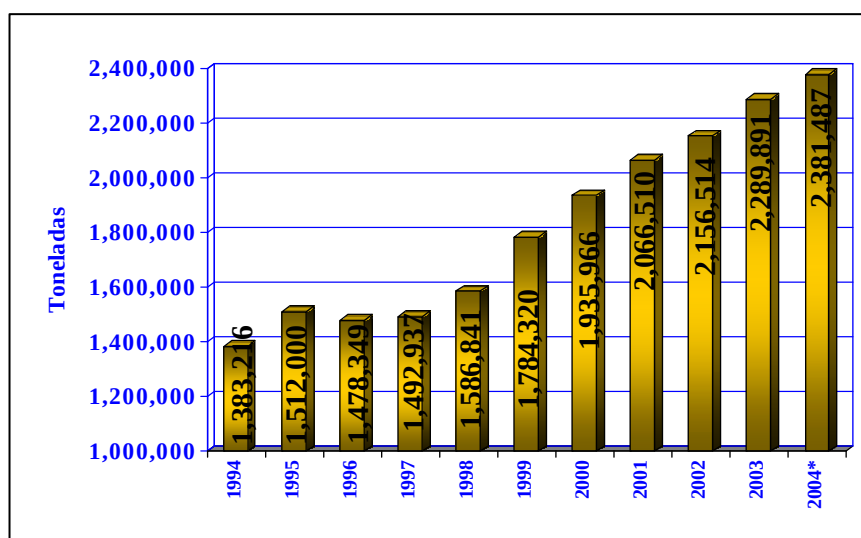
La avicultura participa en un 61.4% en la producción pecuaria en México (Gráfica 1), siendo la producción de carne de pollo y huevo las áreas más representativas (UNA, 2004).



Gráfica 1. Producción pecuaria en México 2003

- **Volumen de la Producción**

La producción de carne de pollo de 1994 a 2003 ha mostrado un crecimiento del 65%, con un crecimiento medio anual de 5.8%. Durante el año 2003 la producción de carne de pollo fue de 2,289,891 toneladas (Gráfica 2) y se espera que para el 2004 la producción alcance las 2,381,487 toneladas (UNA, 2004).



Gráfica 2. Producción de carne de pollo en México

- **Valor de la Producción**

El volumen de producción antes mencionado tuvo un valor en el mercado de aproximadamente 29,173.211 millones de pesos (Cuadro 1), superando al valor de la producción de huevo para plato (UNA, 2004).

Cuadro 1. Valor de la producción de huevo, pollo y pavo en México en el 2003.

Producto	Volumen (Toneladas)	Valor de la Producción (Millones de pesos)
Huevo	1,956,351	16,765.928
Pollo	2,289,891	29,173.211
Pavo	14,000	462.000
Total	4,260,242	46,401.139

Fuente: UNA, 2004.

- **Participación en el PIB**

Durante el 2003, el PIB de la avicultura a precios de mercado sumó 6.755 millones de pesos lo que equivale a un crecimiento de 7.9% con relación al valor registrado en el 2002. La avicultura sigue siendo el subsector más dinámico dentro del sector pecuario y ha participado en el periodo 1994-2002 en el PIB pecuario, a un ritmo de crecimiento anual del orden de 6.8% (Cuadro 2) equiparable al crecimiento que han observado sectores netamente exportadores (UNA, 2004).

Cuadro 2. Participación porcentual de la avicultura en el PIB 2002*.

PIB	Pollo ¹		Huevo		Avicultura	
	2001	2002	2001	2002	2001	2002
Total (%)	0.275	0.485	0.233	0.234	0.508	0.719
Agropecuario (%)	5.390	9.526	4.499	4.596	9.888	14.122
Pecuario (%)	19.592	20.723	16.347	19.552	35.939	40.275

* Preliminar.

¹ Carne de ave donde el 95% corresponde a pollo.

² Para el calculo se comparó el PIB contra el valor de la producción deflactado con el INPC (1993 = 100).

Nota: La estimación puede modificarse debido al ajuste que realiza el PIB trimestral con el anual.

Fuente: UNA, 2004.

- **Regionalización de la producción**

En los últimos años no se observan cambios significativos en la geografía productiva de la avicultura orientada a la producción de carne de pollo (Gallardo *et al.*, 2003). Actualmente el 89% de la producción de carne de pollo en México (Cuadro 3) se produce en 14 estados (UNA, 2004). Lo anterior obedece a la expansión y

consolidación de los grandes grupos empresariales y a la adhesión a éstos de pequeños y medianos avicultores bajo el sistema de aparcerías, lo cual no implica la apertura de nuevas áreas de producción, sino a la mejor utilización de la infraestructura existente (Gallardo *et al.*, 2003).

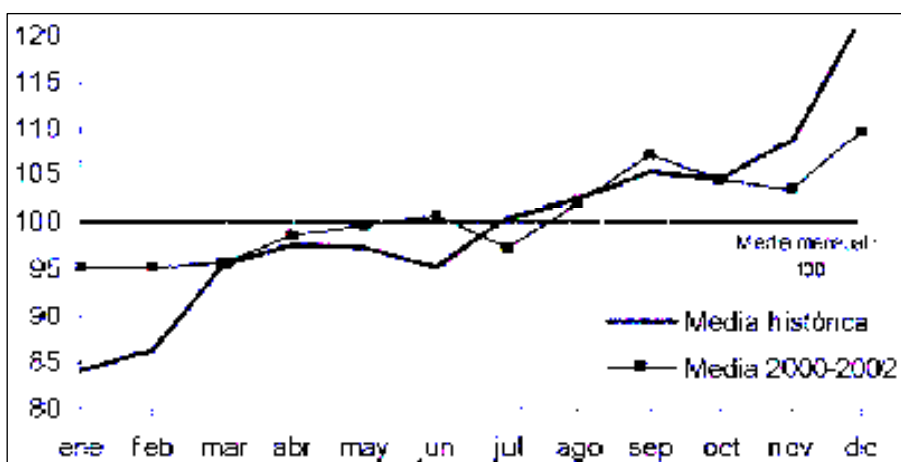
Cuadro 3. Principales estados productores de pollo en México 2003.

Estado	Participación (%)
Jalisco	11
La Laguna	11
Veracruz	10
Querétaro	10
Puebla	7
Nuevo León	4
Aguascalientes	6
Edo. de México	7
Guanajuato	4
Sinaloa	4
Yucatán	4
Chiapas	5
Morelos	3
San Luis Potosí	3
Total	89

Fuente: UNA, 2004.

- **Estacionalidad de la Producción**

Los niveles de producción de los meses del primer semestre (enero a junio) tienden a ser más cercanos a la media mensual, ya que en estos, el consumo se ha incrementado para cubrir las expectativas de ingesta de carnes en un época en la que el poder adquisitivo se encuentra disminuido por los gastos de fiestas de fin de año y por una creciente demanda en la época de la Cuaresma y Semana Santa. En cuanto al segundo semestre (julio a diciembre), aunque se determina un volumen de producción mayor, su diferencia con respecto a la media mensual ha disminuido, tendiendo a ser más estable, manteniendo un repunte hacia el mes de diciembre (Gráfica 3), en que crece para abastecer la demanda de las fiestas de fin de año (Gallardo *et al.*, 2003).



Gráfica 3. Estacionalidad de la producción de carne de pollo

- **Transformación de aves para abasto**

En los últimos años no se registra la incorporación de nuevas plantas de sacrificio de aves, previsiblemente por elevado costo que tiene la construcción, equipamiento y puesta en marcha de nuevos rastros, aunado a lo cual prevalecen altas tasas de interés

financieras. Información estimada ubica al sacrificio de aves para abasto en el orden de 1, 182 millones de aves, manifestando un crecimiento similar con respecto al de la propia producción, ya que no se registran variaciones significativas en cuanto a los pesos en canal de las aves sacrificadas. Con base en estas estimaciones y en inferencias sobre el sacrificio de aves en rastros TIF, se estima que el monto de animales procesados en rastros municipales, particulares e *in situ* ha disminuidos a 714.9 millones de aves, reduciendo también su participación en el sacrificio nacional de pollo al 60% (Gallardo *et al.*, 2003).

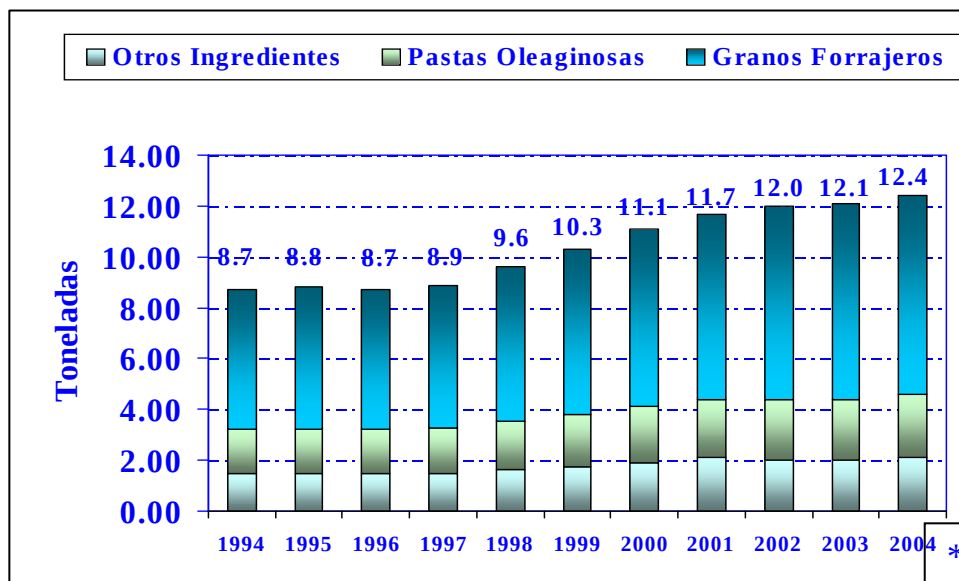
Durante 2002, se reportaron operaciones en 14 rastros TIF, con un total anual acumulado de 467 millones de aves procesadas, 16.2% más que el año previo. Con este volumen, la participación del procesamiento de aves en este tipo de infraestructura ascendió prácticamente a 40%, manteniendo con ello un ritmo de expansión acelerada e ininterrumpida desde 1995, año en que solamente significó 14% del total nacional (Gallardo *et al.*, 2003).

La ubicación de esta infraestructura de transformación concuerda en gran medida con la de los grupos empresariales avícolas, aunque existen entidades con una gran producción procedente de estos consorcios empresariales, que continúan sin disponer de infraestructura y que por la ubicación de los mercados que atienden, indica que no es procesado en rastros TIF, siendo los casos de Guanajuato, Puebla y Veracruz. Se estima que esta producción es transformada en rastros particulares modernos, que reúnen muchos puntos de infraestructura y de proceso que le acercan a los TIF, sin embargo, no cuentan con la certificación específica. Es de llamar la atención que el procesamiento se

concentra en pocas entidades, ya que aunque se reportan procesos en 11 entidades, en sólo 5 de ellas se concentra el 80% del sacrificio total TIF de aves (Gallardo *et al.*, 2003).

- **Insumos alimenticios**

La avicultura es la principal industria transformadora de proteína vegetal en proteína animal. En los últimos 10 años el consumo de insumos agrícolas creció a un ritmo anual de 3.7%. En la actualidad se consumen 12.1 millones de toneladas de alimento balanceado (Gráfica 4) de los cuales 7.7 millones de toneladas son de granos forrajeros, 2.4 millones son de pastas oleaginosas y 2.0 millones de toneladas de otros ingredientes (UNA, 2004).



Gráfica 4. Consumo de insumos agrícolas (millones de toneladas)

- **Sanidad**

La Organización Mundial de Comercio (OMC), a través de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), ha definido la lista de las principales enfermedades a controlar, destacando la enfermedad de Newcastle, presentación velogénica vicerotrópica, y la Influenza Aviar de Alta Patogenicidad (UNA, 2004).

Dichas enfermedades transmisibles de las aves, presentan gran poder de difusión y especial gravedad, que pueden extenderse más allá de las fronteras nacionales, que tienen consecuencias socioeconómicas o sanitarias graves y cuya incidencia en el comercio internacional de animales y productos de origen animal es muy importante (UNA, 2004).

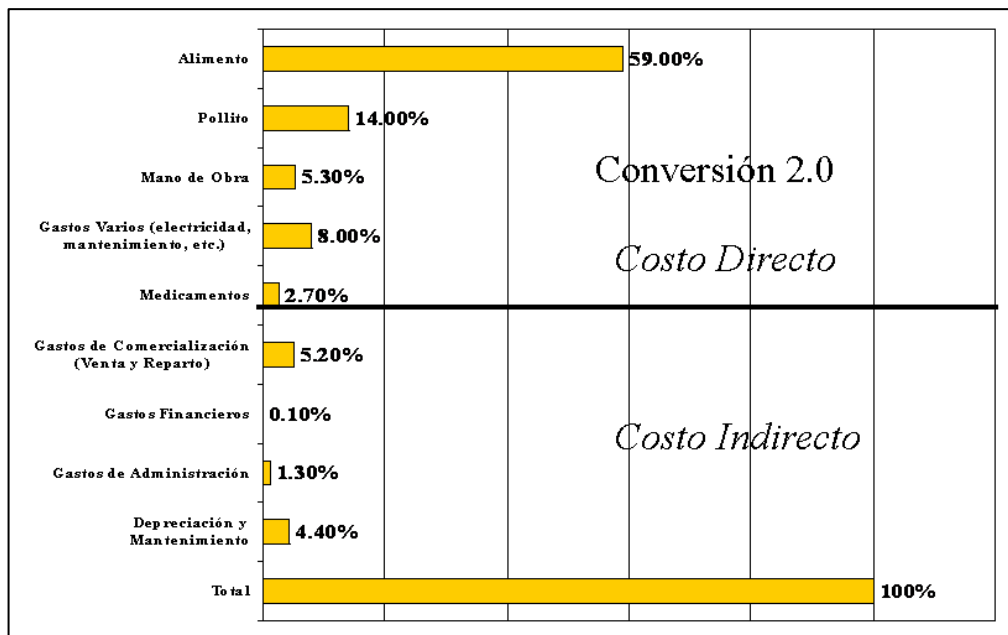
El tema dominante en el último año fue el de la Influenza Aviar, debido a los avances de la revisión quinquenal de la NOM-044-ZOO-1995, “Campaña Nacional contra la Influenza Aviar”, a los brotes constantes de varios subtipos de la enfermedad en los Estados Unidos de América, al brote de Influenza Aviar de alta patogenicidad, subtipo H5N1, en el sureste asiático y al brote en la provincia de Columbia Británica, de Canadá, del subtipo H7 (UNA, 2004).

En cuanto a la Enfermedad de Newcastle, presentación velogénica vicerotrópica, en donde los Estados Unidos de América, a través del USDA, reconoce a Yucatán, Quintana Roo y Campeche, las entidades federativas ubicadas en la península de Yucatán, como libres de dicha enfermedad (publicado en el Federal Register el 27 de enero de 2004). Lo anterior mejora el estatus zoosanitario nacional que permite tener

más regiones productivas, junto con Sonora y Sinaloa (publicado en el Federal Register el 21 de mayo de 1999), para impulsar el espíritu exportador del sector avícola. En cuanto a salmonelosis aviar, es importante declarar a México libre de *S. Gallinarum*, estableciendo al mismo tiempo un programa voluntario de control de salmonela en general (*S. Enteritidis* y *S. Typhi-murium*, entre otras), por medio de una Norma Mexicana de Calidad. El tema de salmonelosis va muy ligado a los programas de inocuidad y calidad alimentaria (UNA, 2004).

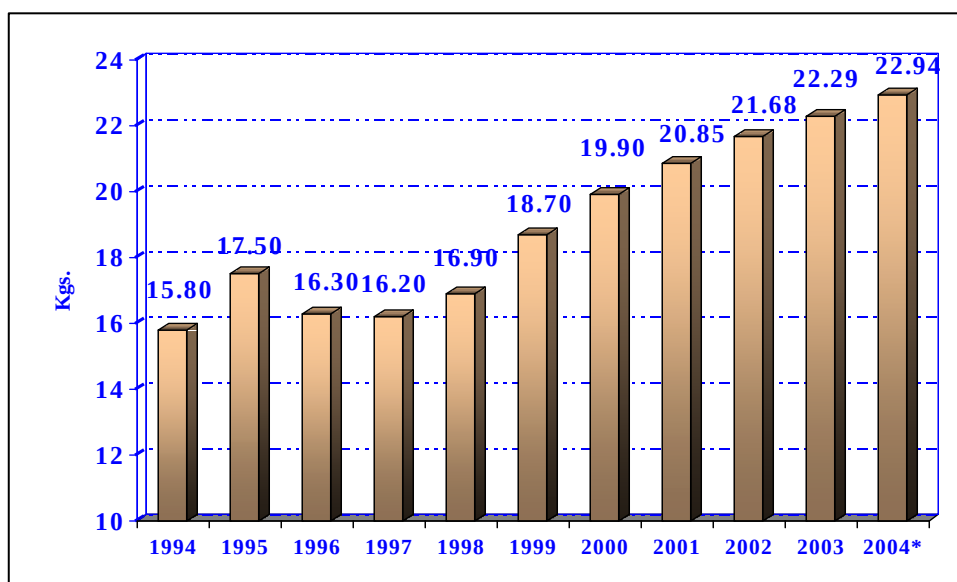
- **Costos de producción**

El alimento es el rubro que participa con más de 55% en los costos de producción de huevo y pollo. Es importante destacar que los índices de conversión de insumo a producto tanto de huevo y pollo en el ámbito nacional (Gráfica 5) están en el orden de 2.0. kilogramos de alimento por kilogramo producido (UNA, 2004).



Gráfica 5. Costo de producción de pollo de engorda

El sector avícola juega un papel muy importante en la alimentación del mexicano, 6 de cada 10 personas (61.41%) incluyen en su dieta productos avícolas (huevo y pollo). El consumo de carne de pollo creció de 1994 a 2003 en 66% (Gráfica 6), con una tasa de crecimiento medio anual de 5.8%, para 2003 se tuvo un consumo *per cápita* de 22.29 kg, se espera que para el 2004 se alcancen los 22.94 kg (UNA, 2004).

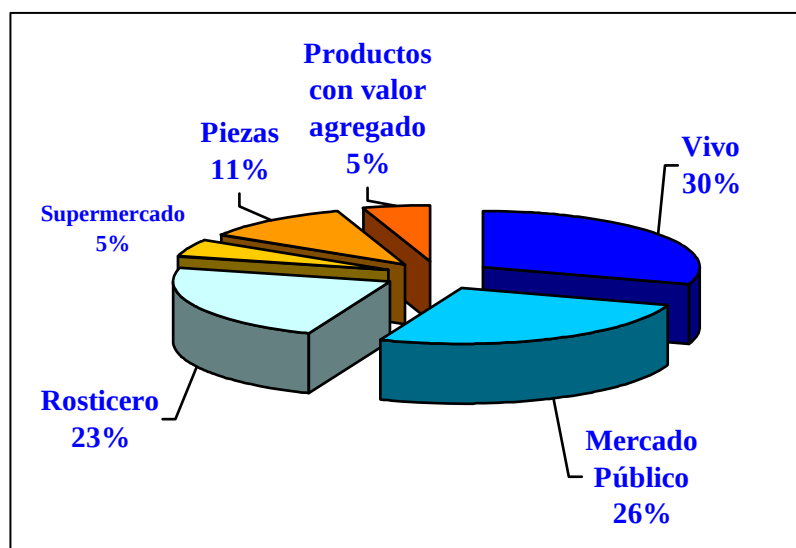


Gráfica 6. Consumo *per cápita* de carne de pollo en México

En el 2003 se produjeron 25 millones de pollos a la semana, equivalentes a casi 2.3 toneladas de carne de pollo. El crecimiento de la producción fue de 6% con respecto al 2002. La fuente principal del aumento en la producción es la demanda sostenida que ha observado el producto en los últimos años. El consumo aparente de pollo creció 8.2% con respecto al 2001, al pasar de 2.3 millones de toneladas a 2.5 millones de toneladas al año, respectivamente, esto refleja un aumento en el consumo *per cápita*, sin embargo

todavía falta mucho por hacer para lograr consumos a niveles de Canadá y E.U.A (UNA, 2004).

De los 3.6 millones de pollos diarios que se producen, el 60% se comercializa en el Distrito Federal. El 90% de pollo se sigue vendiendo como un producto genérico, por lo que los precios están relacionados con la oferta y la demanda. Los principales canales de comercialización (Gráfica 7) siguen siendo mercado público (pollerías), mercados institucionales, restaurantes de comida rápida (pollo rostizado, asado y frito) y tiendas de autoservicio (UNA, 2004).



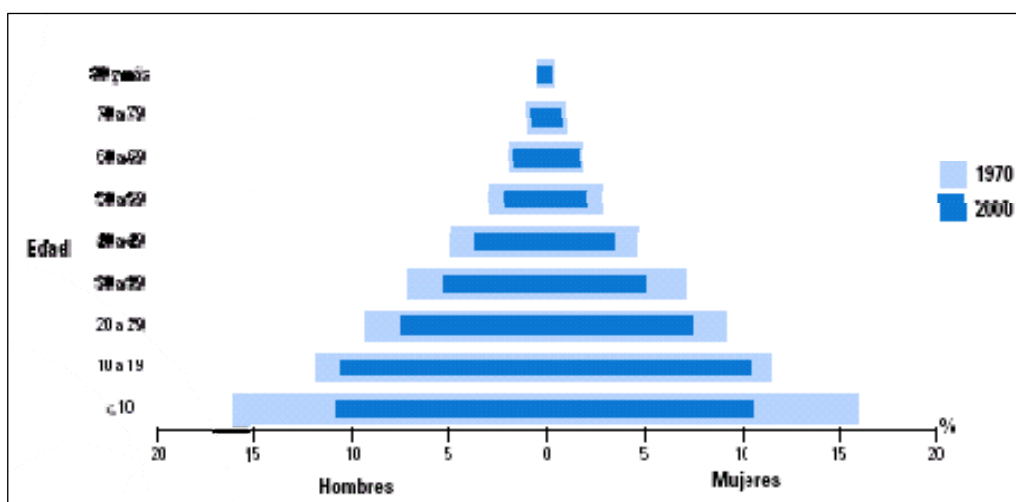
Gráfica 7. Clasificación comercial del pollo de engorda

- **Precios**

Los precios de pollo al consumidor en el 2003 registraron promedios anuales en pollo entero de \$ 20.5 por kilogramo, pierna y muslo de \$ 24.13 por kilogramo y pechuga con hueso de \$ 33.50 por kilogramo (UNA, 2004).

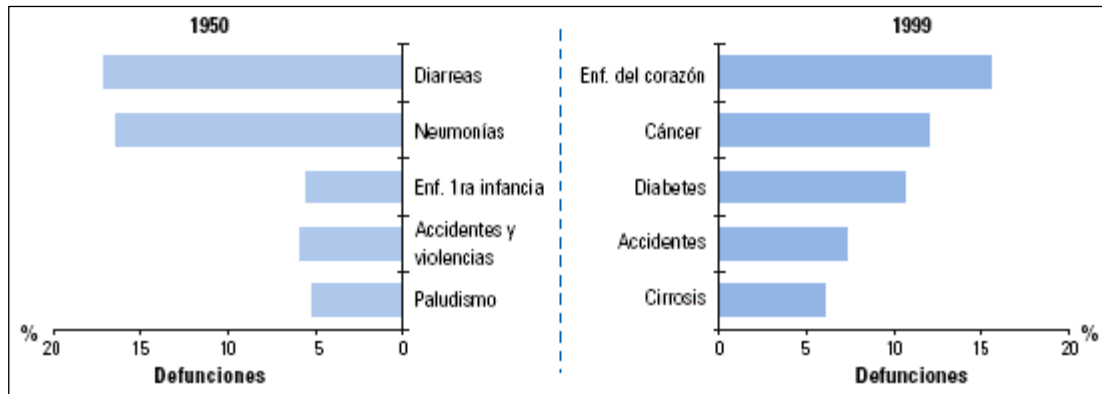
2.1.1.2 Situación actual del colesterol sobre la salud pública en México

Una de las causas que favorecen el incremento de las enfermedades cardiovasculares en México, es el cambio que ha sufrido la estructura de la población en cuanto a los grupos de edades (Gráfica 8). Actualmente los estratos de la población de adultos y adultos mayores tienden a crecer paulatinamente, debido al aumento de la esperanza de vida, la disminución de la natalidad, la drástica reducción de la mortalidad por enfermedades infecciosas, el acceso a los servicios médicos y el desarrollo socioeconómico (SSA, 2001a).



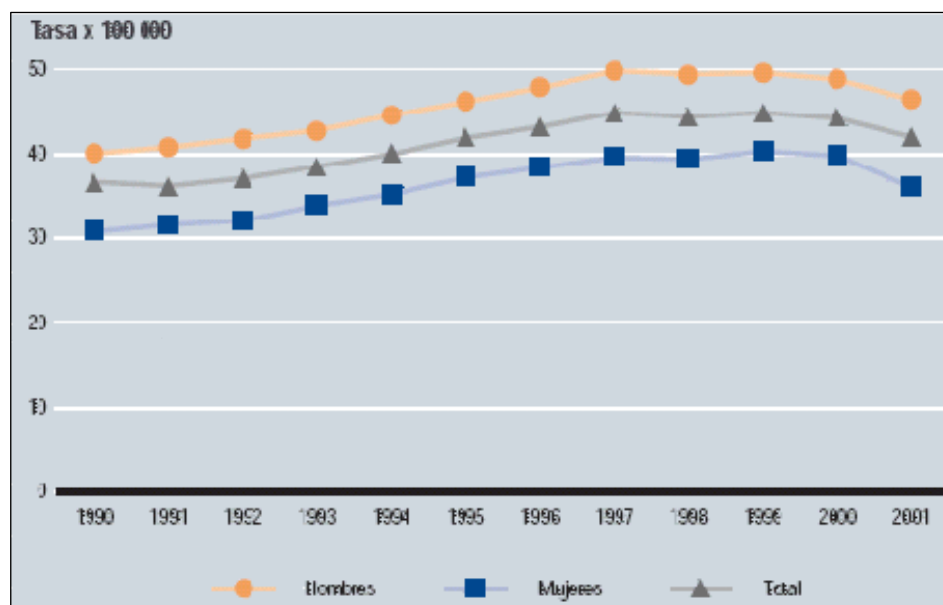
Gráfica 8. Transición demográfica en México 1970 – 2000

Los cambios demográficos se han acompañado de profundos efectos en el perfil epidemiológico; las enfermedades infecciosas han disminuido y las enfermedades crónicas han aumentado (Gráfica 9), al grado de constituirse como las principales causas de muerte (SSA, 2001a).



Gráfica 9. Transición epidemiológica de las cinco principales causas de muerte en México

En México, las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud pública, y al igual que ocurre en otros países del mundo, es el resultado de esta escalada epidemiológica; las enfermedades del corazón constituyen la primera causa de muerte y anualmente ocurren cerca de 70,000 defunciones por este motivo y 26,000 por enfermedades cerebrovasculares. Se presentan 44,070 muertes por enfermedad isquémica del corazón (Gráfica 10) siendo 24,102 hombres y 19,965 mujeres (SSA, 2001a).



Gráfica 10. Mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón (México 1990-2001)

Las enfermedades crónico degenerativas en México, son los padecimientos que predominan entre la población de edad adulta y constituyen las principales causas de la mortalidad general (Cuadro 4). La diabetes, las dislipidemias y la hipertensión arterial destacan entre estos padecimientos por su elevada prevalencia y graves complicaciones, como son las enfermedades del corazón, las neoplasias, la enfermedad cerebrovascular y las nefropatías (SSA, 2001a).

Cuadro 4. Causas principales de muerte en México.

Causa	Tasa (%)	Defunciones
Enfermedades del corazón	70.6	69,278
Tumores malignos	54.7	53,662
Diabetes mellitus	46.5	45,632
Accidentes	36.4	35,690
Enfermedades del hígado	27.6	27,040
Enfermedades cerebrovasculares	26.3	25,836
Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	19.6	19,268
Influenza y neumonía	14.3	14,068
Agresiones (Homicidio)	12.5	12,489
Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	11.5	11,319

Fuente: SSA, 2001a.

Se ha demostrado la existencia de alteraciones metabólicas asociadas a enfermedades cardiovasculares, proponiéndose varios términos para describir este conjunto de desórdenes metabólicos: síndrome cardiovascular metabólico, síndrome X, síndrome metabólico, síndrome plurimetabólico, síndrome dismetabólico cardiovascular, entre otros. En general, se acepta que el síndrome cardiovascular metabólico está constituido por la manifestación de dislipidemias, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión arterial (SSA, 2001a).

El exceso de grasa intra abdominal visceral se relaciona con el desarrollo de hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos (intolerancia a la glucosa), hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. La asociación entre la resistencia a la insulina y la obesidad se ejemplifica con el desarrollo de diabetes tipo 2. La hipertrigliceridemia se asocia con la arteriopatía coronaria tanto en mujeres como en hombres. Cuando se combina con concentraciones disminuidas de HDL-colesterol y se relaciona con resistencia a la insulina, también puede acompañarse de alteraciones de los factores de la coagulación, como el aumento de la concentración del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y de otros factores (SSA, 2001a).

De este modo, las lipoproteínas ricas en triglicéridos contribuyen al riesgo de desarrollar una enfermedad arterial coronaria a través de diversos mecanismos; la combinación de hipertrigliceridemia con una disminución de HDL-colesterol es un factor de riesgo particularmente potente para la enfermedad coronaria. Así como la relación colesterol total/HDL-colesterol proporciona un valor predictivo de enfermedad arterial coronaria, la medición de los triglicéridos agrega un valor adicional en los pacientes con síndrome cardiovascular metabólico (SSA, 2001a).

La hipertensión arterial, otro componente del síndrome cardiovascular metabólico, provoca anormalidades en el metabolismo de la glucosa y de las lipoproteínas, así como alteraciones en la insulina que no están presentes en los pacientes con hipertensión arterial secundaria. Está claramente establecido el papel predictivo de la obesidad central en el desarrollo de hipertensión arterial. En cuanto a la relación con la insulina, se puede observar que esta hormona tiene un efecto directo sobre la pared arterial, donde estimula

la proliferación del músculo liso y un efecto indirecto a nivel renal donde aumenta la reabsorción tubular de sodio; estimula además el sistema nervioso simpático con un aumento de las catecolaminas, llevando al incremento de la resistencia vascular periférica (SSA, 2001a).

Dentro de los factores de riesgo asociados a la enfermedad isquémica cardiaca destacan la falta de actividad física, el consumo de tabaco, el sobrepeso, la hipertensión arterial y las altas cifras de colesterol (Cuadro 5). Hasta hace poco se pensaba que era una enfermedad propia de ambientes urbanos y poblaciones de altos ingresos. Sin embargo, cada vez es más frecuente en las áreas rurales y en la población pobre del país (SSA, 2001b).

Cuadro 5. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en individuos mayores de 20 años de edad en México.

Factor	Porcentaje	Factor	Porcentaje
Hipertensión arterial	30.05	Hipercolesterolemia	9.0
Diabetes	10.90	Sedentarismo ⁽²⁾	55.0
Obesidad	46.30	Alcoholismo ⁽¹⁾	66.0
Tabaquismo	25.00	Consumo excesivo de sal ⁽³⁾	75.0

⁽¹⁾ Más de 30 mL al día; ⁽²⁾ Falta de actividad física de manera habitual; ⁽³⁾ Más de 6 g al día.

Fuente: SSA, 2001a.

2.1.2 Marco Conceptual

2.1.2.1 Metabolismo del Colesterol

2.1.2.1.1 Estructura Química

El colesterol es un lípido anfipático, que está conformado por un núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno con sus cuatro anillos fusionados (Figura 1), un grupo hidroxilo en la posición C-3, un centro insaturado entre los átomos de Carbonos 5 y 6, una cadena hidrocarbonada ramificada de 8 carbonos unida al anillo D en la posición 17 y un grupo metilo (denominado C-19) unido a la posición 10, y otro grupo metilo (designado como C-18), unido a la posición 13 (Bohinski, 1991).

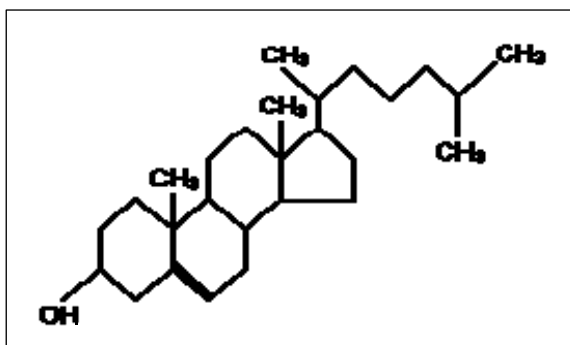


Figura 1. Estructura química del colesterol

2.1.2.1.2 Funciones

El colesterol y sus derivados son compuestos esenciales para el organismo y a diferencia de la mayoría de los lípidos, cuyo papel es el de servir como reserva de energía, el colesterol desempeña un papel fundamental como elemento clave en el mantenimiento de la estructura (Figura 2) y la función de las membranas celulares (Conn y Stumpf, 1996).

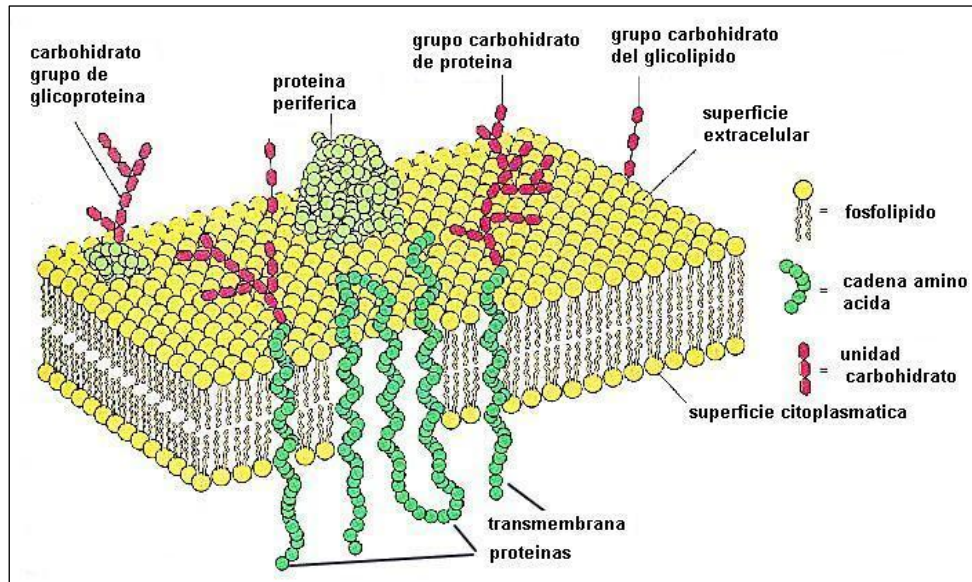


Figura 2. Estructura de la membrana celular

Es especialmente abundante en las estructuras mielinizadas del sistema nervioso central, aunque apenas se encuentra en la membrana interna de la mitocondria. Es precursor de los ácidos biliares, cuya síntesis tiene lugar en el hígado, los cuales actúan facilitando la absorción de los triacilglicerolos y vitaminas liposolubles de la dieta. La estructura anular del colesterol (Figura 3) impide su metabolización a CO_2 y H_2O , por lo que su ruta de excreción se realiza a través del hígado y vesícula biliar en forma de ácidos biliares (Stryer, 1995).

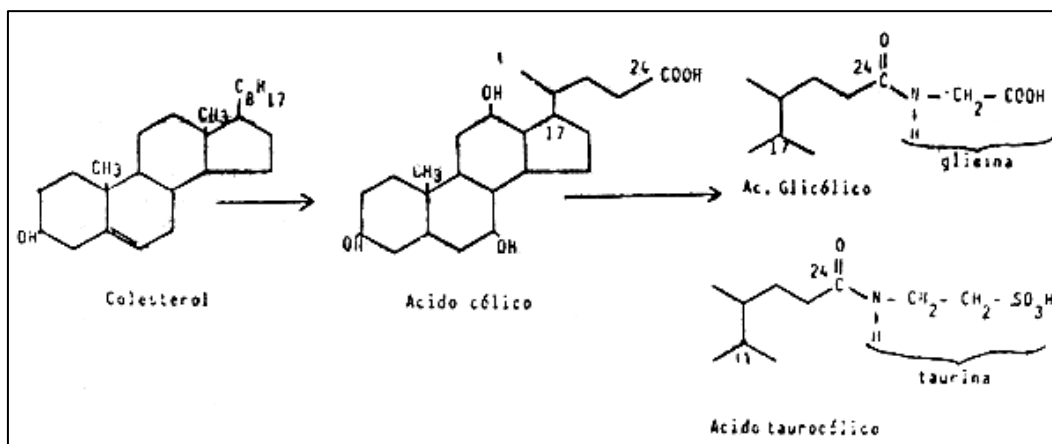


Figura 3. Formación de los ácidos biliares a partir del colesterol

Otra importante función del colesterol es la de ser el precursor de diversas hormonas esteroideas. Los corticosteroides metabólicamente potentes de la corteza adrenal son derivados del colesterol, entre los más importantes se encuentran la desoxicorticosterona, corticosterona, cortisol y cortisona. El mineralocorticoide aldosterona se obtiene del colesterol en la zona glomerulosa del córtex de la glándula adrenal. El colesterol es también precursor de las hormonas esteroideas femeninas, los estrógenos en el ovario (estradiol) y de los esteroideas masculinos en los testículos (testosterona). También hay presencia del esqueleto carbonado del colesterol en esteroides de origen vegetal como el ergosterol, que es un precursor de la vitamina D (Lehninger *et al.*, 1993).

2.1.2.1.3 Síntesis

El 75% del colesterol presente en el organismo es producido por él mismo, el resto proviene de los alimentos ingeridos, en mayor o menor proporción. El colesterol es un producto de origen animal y no existe en los alimentos de origen vegetal (Bohinski, 1991; Lehninger *et al.*, 1993).

El 90% del colesterol producido por el organismo es sintetizado en el hígado y en el intestino delgado, además, casi todas las células (a excepción de los glóbulos rojos) son capaces de sintetizar colesterol (Conn y Stumpf, 1996).

El proceso de síntesis se lleva a cabo en 4 fases, en la **Fase 1** se condensan 3 unidades de acetato para formar un intermediario de 6 carbonos, el mevalonato. La **Fase 2** supone la conversión del mevalonato en unidades de isopreno activadas. La **Fase 3** es la polimerización de 6 unidades isopreno de 5 carbonos para formar la estructura lineal de 30 carbonos del escualeno. Finalmente la **Fase 4**, la ciclación del escualeno forma los cuatro anillos del núcleo esteroide y una serie de cambios adicionales (oxidaciones, eliminación o migración de grupos metilo) conducen a la formación del colesterol (Lehninger *et al.*, 1993; Stryer, 1995).

1. Síntesis del mevalonato a partir del acetato.

La primera fase de la biosíntesis del colesterol lleva al intermedio mevalonato. Se condensan dos moléculas de acetil CoA formando acetoacetil CoA, el cual se condensa con una tercera molécula de acetil CoA para dar el compuesto de seis carbonos β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Estas dos primeras reacciones, catalizadas

por la tiolasa y la HMG-CoA reductasa, respectivamente, son reversibles y no comprometen a la célula a la síntesis de colesterol u otros compuestos isoprenoides. La tercera reacción es definitiva, la reducción del HMG-CoA a mevalonato, para la cual dos moléculas de NADPH ceden dos electrones cada una. La HMG-CoA reductasa (Figura 4), proteína integral de membrana del retículo endoplasmático liso es el principal punto de regulación en la síntesis de colesterol (Bohinski , 1991; Lehninger *et al.*, 1993; Stryer, 1995).

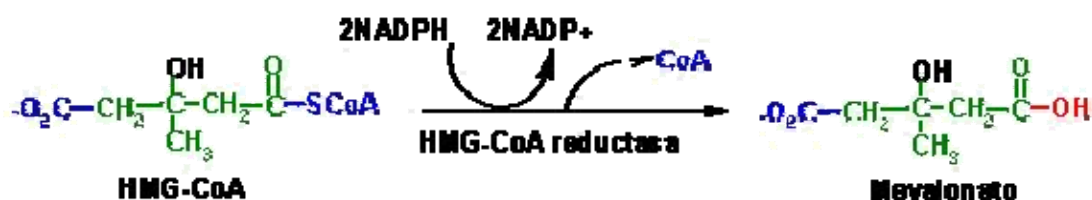


Figura 4. Formación de mevalonato

2. Condensación de seis unidades de isopreno activadas para formar el escualeno.

El isopentenil pirofosfato y el dimetilalil pirofosfato experimentan una condensación en la que se desplaza un grupo pirofosfato formándose una cadena de 10 carbonos, el **geranil pirofosfato**. El **geranil pirofosfato** experimenta otra condensación con el **isopentenil pirofosfato** dando el intermedio de 15 carbonos **farnesil pirofosfato**. Finalmente, se unen dos moléculas de **farnesil pirofosfato** (Figura 5) con la eliminación de ambos grupos pirofosfato obteniéndose el **escualeno** (Stryer, 1995; Conn y Stumpf, 1996).

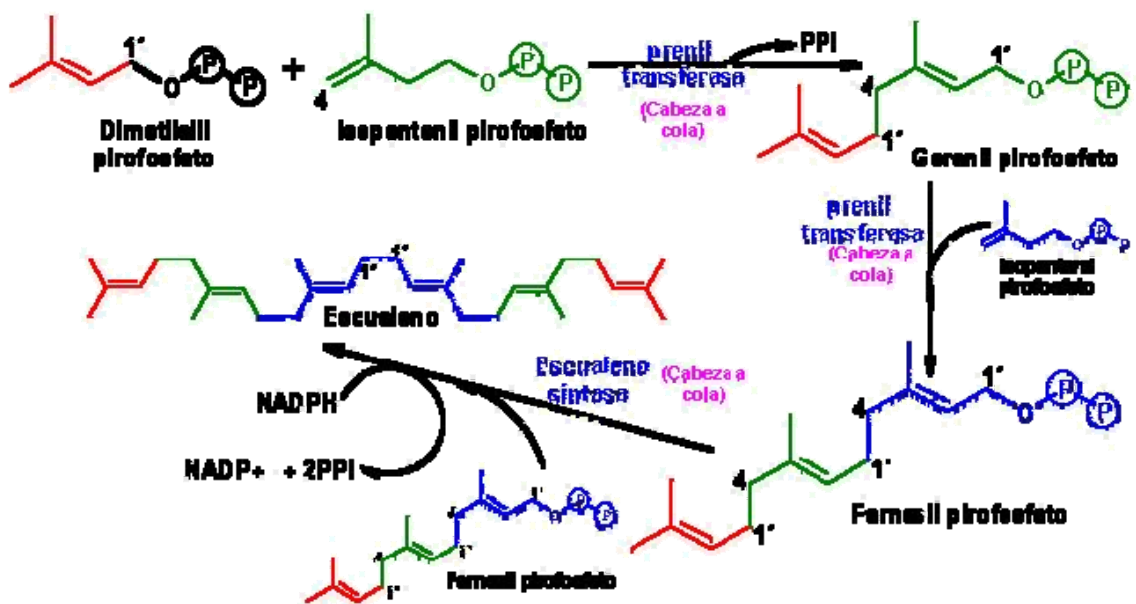


Figura 5. Formación del escualeno

3. Conversión del escualeno en el núcleo esteroide de cuatro anillos.

La acción de la escualeno monooxigenasa adiciona un átomo de oxígeno del O_2 al extremo de la cadena de **escualeno** formando un époxido. Esta enzima es otra oxidasa de función mixta, el NADPH reduce el otro átomo de oxígeno del O_2 a H_2O . Los dobles enlaces del producto, **escualeno-2, 3- epóxido**, están colocados de modo que una notable reacción concertada convierte el **escualeno epóxido** lineal en una estructura cíclica. Esta ciclación conduce a la formación de **lanosterol**, que contiene los cuatro anillos característicos del núcleo esteroide. El **lanosterol** se convierte finalmente en **colesterol** (Figura 6) en una serie de unas 20 reacciones entre las que se incluyen la migración de algunos grupos metilo y la eliminación de otros (Lehninger *et al.*, 1993; Stryer, 1995; Conn y Stumpf, 1996).

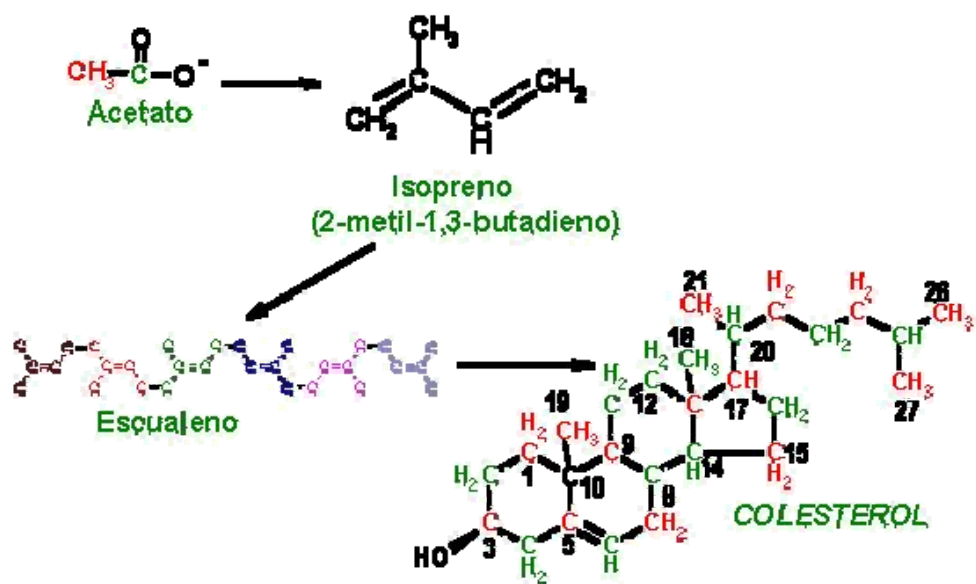


Figura 6. Formación del colesterol

2.1.2.1.4 Regulación

La síntesis de colesterol se regula en general mediante tres vías:

1) Regulando la actividad de la HMG-CoA reductasa, que cataliza el paso limitante en la síntesis *de novo*: esta inhibición de corto plazo puede ser: competitiva, por efectos alostéricos o por modificaciones covalentes (fosforilación reversible vía AMPc). También hay regulación a largo plazo, regulando la síntesis y degradación de las enzimas. El camino principal por el cual es regulada la HMG-CoA reductasa es a largo plazo, controlando la cantidad de enzima en la célula. Cuando los niveles de LDL-colesterol o de mevalonato disminuyen, la cantidad de HMG-CoA puede aumentar hasta 220 veces (aumenta su síntesis y disminuye su degradación), cuando los niveles de LDL-colesterol o de mevalonato son regenerados el efecto es el contrario. La HMG-CoA puede ser regulada también a corto plazo, mediante fosforilación reversible (al igual que la glucógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa, acetil-CoA carboxilasa y otras

enzimas). La forma fosforilada es menos activa, esta reacción es catalizada por la HGM-CoA reductasa cinasa (RK); esta enzima es idéntica a la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK) que hace la misma reacción en la acetil-CoA carboxilasa (Lehninger *et al.*, 1993; Stryer, 1995; Conn y Stumpf, 1996).

2) Regulando la síntesis de los receptores de LDL (mecanismo similar al de VLDL). El aumento en la concentración intracelular de colesterol, inhibe la síntesis del receptor de LDL y viceversa. La concentración sérica de IDL depende de la velocidad con que el hígado remueve IDL (apolipoproteínas que se unen específicamente a los receptores de LDL) de la circulación, lo cual a su vez depende del número de receptores para LDL funcionales en la superficie de los hepatocitos (Bohinski, 1991; Stryer, 1995).

3) Regulando la velocidad de esterificación y por tanto la liberación. La acil CoA colesterol acil transferasa (ACAT) es regulada por fosforilaciones reversibles y por control a largo plazo (Stryer, 1995; Conn y Stumpf, 1996).

2.1.2.1.5 Transporte

El colesterol, como cualquier grasa, no se disuelve en el agua y por lo tanto tampoco en el suero de la sangre. Necesitan unirse a proteínas para facilitar su transporte. A las grasas se les conoce también con el nombre de lípidos y al unirse a las proteínas el compuesto formado se llama lipoproteína (Figura 7). Hay algunas lipoproteínas de baja densidad que se les conoce como LDL y otras de alta densidad o HDL. La función de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es la de transportar colesterol a las distintas células

y tejidos del organismo. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) participan en el transporte en sentido inverso del colesterol desde los tejidos hacia los órganos de eliminación. Recogen el colesterol sobrante y no utilizado y lo llevan al hígado para su almacenamiento o eliminación al exterior por la bilis. Al mismo tiempo también actúan en la destrucción o catabolismo de las LDL. Es el mismo colesterol, el que va hacia las células y al que popularmente se le ha llamado el “malo” y el que está siendo eliminado o el “bueno”. El colesterol unido al LDL, o malo, es el que puede depositarse en el interior de las arterias y producir arteriosclerosis. El unido al HDL está siendo eliminado. La suma de los dos da el colesterol total. Alrededor de las dos terceras partes del colesterol en sangre se transporta como LDL. El 25% en forma de HDL (Bohinski, 1991; Stryer, 1995; Conn y Stumpf, 1996).

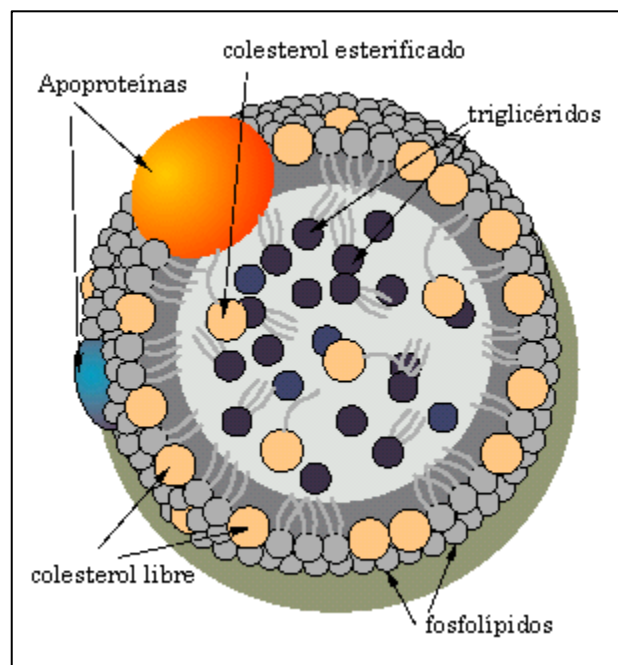


Figura 7. Estructura de las lipoproteínas

2.1.2.1.6 Excreción

El 80% del colesterol es convertido en sales biliares en el hígado y éstas son segregadas en la bilis. Hay algunos casos de cáncer de hígado (hepatoma) en los que esta conversión puede alterarse notablemente y ocurre un aumento de colesterol en sangre. Las células cancerosas pierden la capacidad normal de la célula y no pueden transformar el colesterol en sales biliares. Las sales biliares formadas a partir del colesterol llegan por la bilis al duodeno, primera porción del intestino delgado, donde disuelven las grasas (efecto jabón) para que puedan ser digeridas por los jugos digestivos del páncreas y del intestino. Si no se forman en cantidad suficiente disminuye la capacidad de digerir las grasas (Bohinski, 1991; Stryer, 1995).

2.1.2.1.7 Excesos

El problema no es tener colesterol sino su exceso. Cuando el cuerpo tiene más colesterol del que normalmente puede utilizar, dicho colesterol, calcio y otras sustancias de desecho tienden a depositarse en el interior de las arterias (Figura 8), dando lugar a su endurecimiento y cierre, es la arteriosclerosis (*arterios* arteria, *scleros* endurecimiento) (Bohinski, 1991; Lehninger *et al.*, 1993).

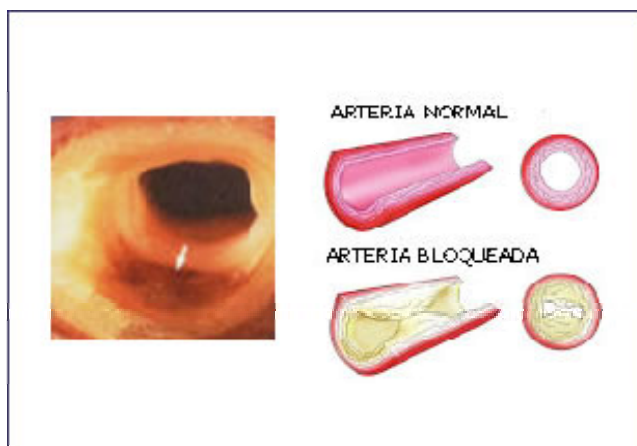


Figura 8. Arteriosclerosis

2.1.2.2 Metabolismo del Cobre

2.1.2.2.1 Propiedades Químicas

El cobre (Cu) es el elemento número 29, miembro de la primera serie de transición y que junto con el Vanadio, Cromo, Manganeso, Hierro, Cobalto, Níquel y Zinc, constituyen ocho de los metales nutrimentalmente esenciales (O'Dell y Sunde, 1997).

El Cu se encuentra en la naturaleza como metal (cuprita (Cu_2O) y malaquita ($\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$)) y como mineral (sulfuros, óxidos y carbonatos) (Wood, 1975). El Cu en forma mineral puede encontrarse básicamente en dos estados de oxidación, como Cu (I) (ión cuproso) y Cu (II) (ión cuprico), aunque se conoce un tercer estado de oxidación, Cu (III), el cual es muy inestable y su importancia biológica es cuestionable (O'Dell y Sunde, 1997).

En soluciones acuosas, el Cu se encuentra principalmente como Cu (II), dependiendo del pH, la temperatura, la presencia de bicarbonatos y sulfuros, y del potencial de formas ligadas a compuestos orgánicos tales como ácidos húmicos, fúlvicos, aminoácidos, ciertos polipéptidos y detergentes (Stiff, 1971).

El ión libre Cu (I) puede existir en soluciones acuosas solamente en concentraciones sumamente bajas, y solamente los componentes de Cu (I) estables en agua son los altamente insolubles, tales como cloruros y cianuros (Cotton y Wilkinson, 1972). Algunas sales de Cu (II), incluyendo el cloruro, el nitrato y el sulfato son solubles a bajo pH, en condiciones de oxidación. El carbonato, el hidróxido, el óxido y el sulfuro son menos solubles, particularmente a pH 7 o mayor. En soluciones alcalinas con alto contenido de dióxido de carbono, el Cu puede precipitarse como carbonato de Cu (National Academy of Sciences, 1977).

2.1.2.2.2 Análisis Químico

Para analizar Cu se utilizan algunas de sus características químicas, los métodos comúnmente utilizados son los siguientes:

•Colorimetría

Esta técnica analiza iones de Cu por medio de quelatantes que producen cromógenos coloreados intensamente. Algunos quelatantes como el sulfonato de batocuproína y la 2, 2' biquinolína, reaccionan solamente con Cu (I). Otros como la cuprizona son específicos para Cu (II). Los quelatantes de Cu tienden a ser no específicos y la interferencia con otros iones metálicos divalentes (Zn^{+2} , Fe^{+2}) provocan problemas para

la determinación. La sensibilidad de este método es muy baja y la interferencia de agentes reductores, detergentes y ácidos limitan su aplicación (O'Dell y Sunde, 1997).

- **Espectrofotometría de absorción atómica**

Es el método más adecuado para la cuantificación de iones de Cu en muestras biológicas. El procedimiento es rápido, preciso y tiene una buena sensibilidad a los niveles de Cu encontrados en muchos tejidos y fluidos biológicos. Antes del análisis generalmente se retira la materia orgánica por digestión de la muestra con $\text{HClO}_4 - \text{HNO}_3$ hirviendo, una técnica conocida como “ceniza húmeda”. El hidrolizado es inyectado directamente a un pulverizador de flama de aire-acetileno o de horno de grafito conectado a un espectrofotómetro de absorción atómica. Una lámpara de cátodo irradiando a 324.8 nm (máximo para Cu) provee la radiación. Los límites de la detección son de 0.01 a 0.1 $\mu\text{g/mL}$ para el espectrofotómetro de absorción atómica y de 0.01 a 1.0 ng/mL para el espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito (O'Dell y Sunde, 1997).

- **Resonancia paramagnética electrónica**

Utiliza la propiedad del electrón impar del Cu^{+2} , que genera una señal por el momento magnético creado cuando el electrón spin es alineado con o en contra de un campo magnético aplicado. Esta técnica es usada formalmente para distinguir entre Cu (II) y Cu (I) debido a que el último no produce la señal. Esta herramienta permite definir detalles finos del Cu (II) situado en proteínas y complejos de baja masa molecular. El

fraccionamiento hiper fino identifica ligaduras, distorsiones geométricas y números específicos de átomos susceptibles de Cu (O'Dell y Sunde, 1997).

2.1.2.2.3 Distribución en el organismo animal

El Cu en el organismo animal se concentra principalmente en hígado, cerebro, riñones, corazón, porción pigmentada del ojo y con una concentración intermedia en páncreas, bazo, músculos, piel y huesos. Los animales jóvenes presentan en sus tejidos concentraciones de Cu superiores a los de los animales adultos (Church y Pond, 1977).

Las especies domésticas como los cerdos, los caballos, aves domésticas y pavos se caracterizan por contener niveles bajos, entre 10 y 50 ppm, con una elevada proporción de valores individuales que oscilan entre 15 y 30 ppm, con base a la materia seca de algunos órganos como hígado y riñón (Underwood y Somers, 1969). El rango normal de contenido de Cu en sangre de animales sanos va de 0.5 a 1.5 µg/mg, con una alta proporción de valores entre 0.8 y 1.2 µg/mg (Davis y Mertz, 1987).

2.1.2.2.4 Funciones

El Cu actúa principalmente como catalizador a través de muchas metaloenzimas, como las oxidasas, para inducir la reducción del oxígeno molecular (National Academy of Sciences, 2003) . Los animales requieren Cu para el funcionamiento de numerosas metaloenzimas (citocromo oxidasa, lisil oxidasa, super oxido dismutasa, dopamina β hidroxilasa, tirosinasa, ceruloplasmina, etc.), las cuales están involucradas en importantes funciones del organismo como respiración celular, formación de huesos, apropiada función cardíaca, desarrollo de tejidos, mielinización de la médula espinal,

queratinización, pigmentación del tejido y metabolismo de lípidos (McDowell, 1992; O'Dell y Sunde, 1997; Engle, 2001; Rosa y Mattioli, 2002).

La **diamino oxidasa (EC 1.4.3.6)**, inactiva a la histamina liberada durante reacciones alérgicas (Engle, 2001; National Academy of Sciences, 2003). La **monoamina oxidasa (MAO) (EC 1.14.17.3)**, es importante en la degradación de la serotonina a metabolitos excretables y en el metabolismo de las catecolaminas (epinefrina, norepinefrina, y dopamina) (Davis y Mertz, 1987; McDowell, 1992; Engle, 2001; Rosa y Mattioli, 2002).

La **lisil oxidasa (EC 1.43.13)**, usa la lisina e hidroxilisina localizadas en el colágeno y la elastina como sustratos para producir uniones cruzadas necesarias para el desarrollo del tejido conectivo, incluyendo los del hueso, pulmón y el sistema circulatorio (Davis y Mertz, 1987; McDowell, 1992; O'Dell y Sunde, 1997; Engle, 2001; Rosa y Mattioli, 2002; National Academy of Sciences, 2003).

Las **ferroxidasas** son enzimas dependientes del Cu y se encuentran en el plasma, intervienen en la oxidación del hierro (de Fe^{+2} a Fe^{+3}) que es necesaria para que se ligue el Fe a la transferrina. La **ferroxidasa I**, también llamada **ceruloplasmina (EC 1.16.3.1)** es una α -2 globulina, sintetizada en el hígado, con un peso molecular de 132, 000 Daltons, con seis átomos de Cu por molécula y con 8% de carbohidratos (Rosa y Mattioli, 2002). Es la cuproproteína predominante en el plasma y puede tener funciones antioxidantes (McDowell, 1992; National Academy of Sciences, 2003). Defectos en la función de la **ceruloplasmina** provoca acumulación celular de hierro. La **ferroxidasa II**

también se encuentra en el plasma, puede intervenir en el metabolismo del Fe en sitios celulares específicos (National Academy of Sciences, 2003) y se le atribuyen propiedades lipofílicas (O'Dell y Sunde, 1997). También se ha descrito otra cuproproteína transmembranal, la **hepaestatina**, con actividad de oxidar al Fe (Davis y Mertz, 1987; McDowell, 1992; Engle, 2001).

La **citocromo oxidasa c (EC 1.9.3.1)**, es una enzima con multisubunidades, localizada en la mitocondria, que cataliza la reducción de O_2 a H_2O (McDowell, 1992; National Academy of Sciences, 2003). Esto establece un gradiente de protones de alta energía requerida para la síntesis del adenosin trifosfato (ATP). Esta enzima es particularmente abundante en los tejidos de mayor actividad metabólica, como corazón, cerebro e hígado (Davis y Mertz, 1987; McDowell, 1992; Engle, 2001; Rosa y Mattioli, 2002).

La **dopamina β monooxigenasa (EC 1.14.17.1)**, usa ascorbato, cobre y O_2 para convertir la dopamina a norepinefrina, un neurotransmisor, producido en las células neuronales y de la glándula adrenal (McDowell, 1992; O'Dell y Sunde, 1997; National Academy of Sciences, 2003). La Dopa es un precursor de la dopamina y de los metabolitos usados en la formación de la melanina, estos son producidos por medio de la oxidación de la tirosina, inducida por la **tirosinasa (EC 1.14.18.1)** (Underwood y Somers, 1969; O'Dell y Sunde, 1997; Rosa y Mattioli, 2002). La **α amida monooxigenasa** o también llamada **α amida monooxigenasa peptidilglicina**, usa Cu y ascorbato para remover dos carbonos del carbono terminal de la glicina de péptidos, generando una amida (O'Dell y Sunde, 1997; Engle, 2001; National Academy of

Sciences, 2003). Numerosas hormonas peptídicas son modificadas postranslacionalmente por esta enzima (Davis y Mertz, 1987; McDowell, 1992; Engle, 2001; National Academy of Sciences, 2003).

Existen dos formas de la enzima **superóxido dismutasa (EC 1.15.1.1)**, una manganeso dependiente y otra cupro - zinc dependiente (National Academy of Sciences, 2003). La superóxido dismutasa cupro- zinc dependiente, usa dos átomos de Cu para la conversión del anión superóxido (O_2^+) a H_2O y O_2 , los átomos de zinc son estructurales (McDowell, 1992; O'Dell y Sunde, 1997; National Academy of Sciences, 2003). Esta enzima se localiza en el citosol y junto con la forma manganeso dependiente mitocondrial protegen contra el daño oxidativo de los radicales superóxidos, que si no se controlaran, pudieran conducir a otras especies oxígeno reactivas dañinas (Davis y Mertz, 1987; Engle, 2001). Posee un peso molecular de 34, 000 Daltons (Rosa y Mattioli, 2002).

La **galactosa oxidasa (EC 1.6.6.4)**, es una enzima extracelular que cataliza la oxidación de los alcoholes primarios a los aldehídos correspondientes, el oxígeno molecular es el sustrato y el peróxido es el producto. Esta enzima resulta de interés por que cataliza una reacción redox de dos electrones usando un solo ión Cu (II). Este ión está ligado a tirosina. Durante la catálisis, la proteína, no así el metal, es activada por un electrón de transferencia. Lo anterior sucede cuando el complejo Cu – tirosina inicia un radical libre. Así, el Cu en la enzima está asociado con un radical libre estable fuera de la estructura, la única interacción Cu – enzima. La enzima es extremadamente sensible al Cu, cantidades nanomolares la activan (O'Dell y Sunde, 1997).

Los factores humorales y celulares del sistema inmune son suprimidos por una deficiencia de Cu. Dicha deficiencia disminuye los porcentajes relativos de los linfocitos T esplénicos y las células T de auxilio y daña la habilidad de éstas y de las células fagocíticas a responder a señales de proliferación. En contraste, las células B y monocitos en sangre de animales con deficiencias de Cu se incrementan. Normalmente, las señales mitogénicas inducen a las células T a moverse dentro de la fase S del ciclo celular e iniciar la síntesis de ácido desoxiribonucleico (ADN). En la respuesta total coordinada, la síntesis de **interlukina 2**, un auxiliar de la hormona de las células T, activa a las células no estimuladas y a los macrófagos. Las células de animales deficientes sintetizan menos **interlukina 2** y liberan menos hormona en la estimulación (O'Dell y Sunde, 1997).

2.1.2.2.5 Absorción

Los monogástricos absorben del 30 al 50% del Cu presente en la dieta (Rosa y Mattioli, 2002) . La absorción del Cu comienza en el estómago, el ambiente ácido disocia al Cu de la materia orgánica permitiendo que pequeñas cantidades de Cu se difundan a través de las paredes del estómago (Davis y Mertz, 1987; O'Dell y Sunde, 1997). La mayor proporción de Cu se absorbe en el intestino delgado, básicamente en duodeno e ileón (O'Dell y Sunde, 1997; National Academy of Sciences, 2003).

La alcalinidad del intestino disminuye la solubilidad del Cu, el cual debe unirse a aminoácidos, ácidos orgánicos u otros quelatantes para permanecer soluble en esta región del tracto digestivo. El pH es un factor crítico para la eficiencia de absorción. El Cu entra a las células de la mucosa por difusión simple y la transferencia a través de la

capa serosa del intestino se lleva a cabo por otro tipo de transporte (O'Dell y Sunde, 1997). Se han detectado dos tipos de transporte trans epitelial del Cu, uno inmediato saturable (activo) y otro no inmediato no saturable (difusión simple) (Hidiroglou *et al.*, 1990; National Academy of Sciences, 2003).

La forma química, la valencia y las concentraciones relativas de metales competitivos determinan la cantidad de Cu absorbida (Underwood, 1977). Los iones de Sodio tienen un papel importante sobre todos los movimientos transmembrana. La fibra y los fítatos interfieren con la absorción intestinal del Cu. Los aminoácidos también influyen en la absorción de Cu, la suplementación con histidina pura, el aminoácido ligador de Cu más importante en el suero sanguíneo, no muestra ventaja en cuanto a mejorar la absorción en comparación con el Cu libre (O'Dell y Sunde, 1997).

Uno de los factores que influyen en la absorción del Cu es el Cu ligado a proteínas, metalotioneinas, las cuales son sintetizadas en las células mucosas. Por el ligamiento de Cu, la metalotioneina previene su transferencia por la serosa. El Zinc (Zn) puede alterar la absorción de Cu indirectamente, al estimular la síntesis de metalotioneina y antagonizando con el Cu de las células mucosales. La síntesis de metalotioneina puede explicar en parte los efectos antagonistas del Zn sobre el metabolismo del Cu (O'Dell y Sunde, 1997; National Academy of Sciences, 2003).

La concentración de metalotioneina mucosal disminuyó después de un consumo prolongado de Zn, pero la absorción de Cu no disminuyó. Altas concentraciones de

metalotioneinas en el intestino puede ofrecer protección contra ingestión accidental de Cu y así evitar una intoxicación (O'Dell y Sunde, 1997).

2.1.2.2.6 Transporte

En el plasma sanguíneo la albúmina y la transcupreína transportan al Cu del intestino al hígado (Davis y Mertz, 1987). Los órganos extra hepáticos toman Cu de la ceruloplasmina. Estas proteínas trabajan desincronizadamente transportando Cu del intestino a las células corporales (Davis y Mertz, 1987; O'Dell y Sunde, 1997).

- **Transporte en el plasma sanguíneo**

La albúmina es la proteína predominante en el plasma sanguíneo (Davis y Mertz, 1987; Rosa y Mattioli, 2002). Transporta aminoácidos, bilirrubina, vitaminas y tiene un sitio de alta afinidad para Cu en tres residuos de histidina a partir del nitrógeno terminal. La vida media del Cu ligado a la albúmina es de 10 minutos, por lo que descarga al Cu rápidamente.

Existe un complejo histidina – albúmina – Cu que se encuentra en equilibrio con la albúmina para facilitar la descarga de Cu. Una propiedad importante de la albúmina es su habilidad para ligar iones de Cu *in situ*, es decir, la oportunidad de encontrarse con el metal fuera del hígado, esta habilidad no la muestra la ceruloplasmina, la cual liga Cu solamente en el hígado.

Consecuentemente, algunos de los iones de Cu en la albúmina pueden representar iones que han sido desligados de la ceruloplasmina o que han sido liberados como iones libres por las células (Davis y Mertz, 1987; O'Dell y Sunde, 1997; Rosa y Mattioli, 2002).

La ceruloplasmina es el principal almacén de Cu en el plasma sanguíneo, representando del 60 al 95% del Cu total. Después de que el Cu llega al hígado es incorporado rápidamente a la ceruloplasmina y ésta es liberada por el hígado (Davis y Mertz, 1987; Hidiroglou *et al*; 1990; Rosa y Mattioli, 2002). La función de la ceruloplasmina ha sido considerada como análoga a la de la transferrina (O'Dell y Sunde, 1997).

Los iones de Cu ligados a la ceruloplasmina se intercambian con los tejidos y se incorporan a las enzimas celulares que requieren Cu para funcionar. La ceruloplasmina reconoce receptores en las membranas de las células, tejidos y órganos. El Cu es liberado en un sitio específico de la membrana, la proteína no penetra, un mecanismo que difiere del mecanismo endocítico usado por la transferrina. El desligamiento del Cu de la proteína requiere un agente reductor exógeno y posiblemente un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la ceruloplasmina. Se ha propuesto que el ácido ascórbico (vitamina C) es el factor reductor *in vivo* que facilita la liberación del Cu como iones libres y que posibilita su entrada (Davis y Mertz, 1987; O'Dell y Sunde, 1997; Rosa y Mattioli, 2002).

- **Transporte a través de la membrana**

El transporte a través de la membrana no es el mismo para todas las células. En estudios con muestras de hígado se ha observado que la histidina es necesaria para el consumo de Cu por éste tejido. Los hepatocitos consumen Cu muy rápidamente y en contra de un gradiente de concentración, sin requerir un acarreador o ATP. En células humanas se ha demostrado que existe un gen que codifica una proteína transportadora similar a la de las bacterias. El gen es denominado como Mcl y su transcripción es expresada en músculos, corazón, placenta y riñones. Éste gen es una cadena polipeptídica de 1500 aminoácidos con un peso molecular de 163 kDa (O'Dell y Sunde, 1997).

2.1.2.2.7 Excreción

La principal ruta de excreción del Cu es a través de la bilis, medio por el cual el hígado mantiene la homeostasis. El Cu que aparece en la bilis proviene de los lisosomas, a través de las cuproproteínas que sintetizan. Ésta excreción biliar es un proceso saturable y que se realiza en contra de un gradiente de concentración. La glutatión es importante en la excreción de Cu, pero solamente en el estado de transporte intracelular. Pocas cantidades son excretadas por medio de heces, orina, piel y plumas (Davis y Mertz, 1987; O'Dell y Sunde, 1997; Rosa y Mattioli, 2002).

2.1.2.2.8 Deficiencias

La deficiencia de Cu provoca ataxia, anemia, leucopenia, neutropenia, reducción del crecimiento, disminución del consumo de alimento, caída y despigmentación plumas, desordenes en tejidos conectivos, ruptura aórtica, enfisema pulmonar, fragilidad ósea, hipertrofia cardíaca, infertilidad, alteraciones del sistema nervioso central, reduce el

metabolismo de la glucosa, ruptura del tendón de Aquiles, diarreas y elevación del colesterol plasmático (Williams *et al.*, 1973; Underwood, 1977; Davis y Mertz, 1987; Cuca *et al.*, 1996; Ganong, 1996; O'Dell y Sunde, 1997; Engle, 2001; Rosa y Mattioli, 2002; National Academy of Sciences, 2003). En gallinas de postura se ha observado la producción de huevos de mayor tamaño a los normales, pero con cascarón rugoso (Shimada, 1983).

2.1.2.2.9 Toxicidad

La ingestión continua de cantidades de cobre que superan a las necesidades, conducen en todas las especies animales, a su acumulación en los tejidos, especialmente en el hígado. La capacidad del hígado para almacenar cobre varía mucho entre las diversas especies. Al pasar de ciertos límites puede producirse una catastrófica liberación del cobre hepático hacia la corriente sanguínea, determinando una intensa hemólisis e ictericia, seguidas de muerte. La acumulación de cobre puede prolongarse durante varias semanas o meses sin que aparezcan síntomas clínicos hasta que se produce la crisis hemolítica final. Las aves y cerdos adultos pueden acumular grandes cantidades de cobre en el hígado, si son bastante elevados los ingresos de este alimento en el organismo, aunque la ictericia hemolítica no constituye una característica de la intoxicación crónica de cobre en dichas especies (Underwood y Somers, 1969).

En pollo de engorda la dosis letal promedio a partir de Sulfato de Cu es de 690 mg/kg (Shivanandappa *et al.*, 1983).

2.1.2.2.10 Interacciones

El metabolismo y absorción de Cu pueden afectarse por el molibdeno (Mo), azufre (S), calcio (Ca), zinc (Zn), hierro (Fe), manganeso (Mn), cobalto (Co), plomo (Hg), cadmio (Cd) y selenio (Se) (Davis y Mertz, 1987).

En monogástricos, los niveles altos de Zn, Ca, Fe y Mo pueden reducir la absorción de Cu. El Zn ha demostrado ser capaz de inhibir la absorción de Cu desplazando al Cu de una proteína en la mucosa intestinal del pollito (Church y Pond, 1988). El nivel alto de Ca reduce la absorción de Cu al aumentar el pH de los contenidos intestinales. El Fe en forma de sulfuro ferroso reduce la absorción del cobre al formar sulfuro de cobre insoluble (Shimada, 1987). Algunos estudios sugieren que los compuestos de sulfuro orgánicos, pueden afectar también la absorción del Cu. Linder (1991) observó que suministrando aminoácidos azufrados, metionina y cistina se inhibió la absorción de Cu en ratas. Con el uso creciente de aminoácidos sintéticos en las fórmulas para los cerdos y las aves, la absorción de Cu podría disminuir. El ácido ascórbico causa una disminución en la biodisponibilidad del Cu, lo anterior ha sido demostrado en pollos, conejos, ratas y humanos (Davis y Mertz, 1987).

En rumiantes la formación de tiomolibdatos totalmente indisponibles se debe a la complejidad de la interrelación del Mo, Cu y S, es la razón por la que el Cu se ve afectado fácilmente por los niveles de S y Mo. Los sulfatos son estables en el estómago de los monogástricos y por este motivo la transformación del sulfato a sulfuro no ocurre en éstos animales. Un nivel alto de S en combinación con concentraciones bajas o

normales de Mo pueden reducir la disponibilidad del Cu debido a su transformación a sulfuro de cobre en el rumen. El sulfuro de Cu tiene una absorción baja. Si el nivel alto de sulfuro es un problema, se recomienda cambiar el sulfato de cobre por el carbonato de cobre para así evitar añadir mas sulfuro a la ración (Berger, 1993).

2.1.2.2.11 Necesidades

En 1924 se reconoció al Cu como un elemento esencial en la nutrición animal y humana (Maynard *et al.*, 1983; McDonald *et al.*, 1988). No existen estudios concretos a cerca de las necesidades mínimas de Cu para las aves en crecimiento o que producen huevos, debido tal vez a que las dietas para aves suministran cantidades adecuadas de este elemento (Underwood y Somers, 1969). El NRC (1994) recomienda 8 ppm de Cu en la dieta.

2.1.2.2.12 Fuentes

La absorción de Cu puede variar desde 0 hasta 75% (Linder, 1991) dependiendo de numerosos factores. La disponibilidad de Cu en la mayoría de los ingredientes usados en alimentación animal está comprendida entre 1% y 15% (Hemken *et al.*, 1993). Los cereales son más bajos en Cu que los forrajes. La mayoría de los forrajes contienen niveles de Cu con valores iguales o superiores a los requerimientos recomendados para rumiantes. Sin embargo, al madurar las plantas y al aumentar los contenidos de fítatos y de lignina la disponibilidad del Cu disminuye rápidamente (Berger, 1993; Aoyagi y Baker, 1993).

El óxido de Cu y el sulfato de Cu han sido las dos fuentes predominantes de Cu suplementario usado en la alimentación animal. Ledoux *et al.* (1987b) compararon la disponibilidad biológica del acetato de Cu de grado reactivo y los usados en los alimentos, óxido de Cu, sulfato de Cu y carbonato de Cu, suministrando cada fuente a 0, 150, 300, y 450 ppm, a pollos de engorda alimentados con una dieta basada en maíz y soya. Los niveles de cobre del hígado se usaron como el indicador de absorción. Usando al acetato con un valor del 100%, los valores relativos de disponibilidad biológica resultaron ser 5% menores para el óxido de Cu, 107% para el sulfato de Cu y del 60% para el carbonato de Cu.

Cromwell *et al.* (1989) condujeron un estudio con cerdos para determinar el índice de conversión, tasa de crecimiento y niveles de Cu en el hígado con la administración de un suplemento de Cu a 0, 125, 250 y 500 ppm, usando como fuentes, óxido de Cu y sulfato de Cu. La suplementación con 125 ó 250 ppm de sulfato de Cu aumentó ($P < 0.01$) el índice de conversión, la tasa de crecimiento y los niveles de Cu en hígado. Todos los niveles dietéticos del óxido de Cu fallaron en influir en el índice de conversión, tasa de crecimiento o niveles de Cu en el hígado.

Algunos estudios han demostrado la superioridad del sulfato de Cu en comparación al óxido de Cu, a causa de las diferencias en su disponibilidad. Baker *et al.* (1991) compararon el óxido cúprico (Cu_2O) con el sulfato de Cu y encontraron que tenían una disponibilidad similar. El carbonato de Cu se considera que tiene una disponibilidad intermedia. El cobre como metal es totalmente indisponible (Berger, 1993).

La mayoría de las fuentes de Cu (metionato de cobre, lisinato de cobre, sulfato de cobre, acetato de cobre, cloruro de cobre y óxido cuproso) son bien utilizadas tanto en monogástricos como en rumiantes. El sulfato de Cu pentahidratado, citrato de Cu y oxicloruro de Cu son opciones válidas para la suplementación y promover el crecimiento (Ewing *et al.*, 1998).

2.1.2.2.13 El Cobre como suplemento alimenticio para animales

Se ha observado en pollo de engorda que un aporte de Cu superior a sus requerimientos nutrimentales (8 mg/kg) (NRC, 1994), puede mejorar la tasa de crecimiento (Fisher *et al.*, 1973). Los estudios sobre los efectos benéficos de un aporte suplementario de Cu han conducido a resultados contradictorios, como se puede observar en el siguiente cuadro.

Cuadro 6. Efecto de la suplementación dietética elevada de Cu (mg de sulfato de Cu/kg de alimento) sobre el comportamiento productivo del pollo de engorda (variaciones porcentuales en relación con el testigo).

Edad (días)	Aporte de Cu (ppm)	Peso Vivo (%)	Eficiencia alimenticia(%)	Efectos Específicos	Referencia
25	100	+2.3	0		Smith, 1969
	350	-7.5	0		
56	175 – 210	+1 a	0		Fisher <i>et al.</i> , 1973
	605	+2 -3	+8	Erosión de la molleja	
21	240	0	0	Erosión de la molleja Dilatación del ciego	Jensen y Maurice, 1978
	250	-3	0	+0.4% de Metionina	
28	500	-16	+18	+0.4% de Metionina	Jensen y Maurice, 1979
	750	-41	+30		
21	250	-18	+12	Se incrementa la sensibilidad (Alimentos purificados)	Robbins y Baker, 1980
	500	-44	+20		
22	400	-13	+7	+0.4% de Metionina	Ledoux <i>et al.</i> , 1987a
	800	-30	+18		
	125	+5 (0)	-2 (+4)		Wang <i>et al.</i> , 1987
	250 – 500	+7 (-2) 0 (-22)	-3 (+2) -3 (+4)	+0.4% de Metionina	
	200	-9	0	Caseína	Funk y Baker, 1991
21	400	-27	+4		
	200	-3	+2	Maíz - Soya	
	400	-6	+4		Aoyagi y Baker, 1993
42	100	+2	0	Sin efectos de Cu-Met o Cu-Lis	
	200	+2	0		Miles <i>et al.</i> , 1994
42	200, 400			Sin efecto en el peso vivo y la eficiencia alimenticia con 600 mg/kg	
42	250	+6.6	-5.5	Hipocolesterolemia (-11.18%)	Bakalli <i>et al.</i> , 1995b
	125	0	0	10 mg/kg de Cu para el testigo	
	250	+4.9	-3.2		Pesti y Bakalli, 1996
42	375	0	-1.8	Hipocolesterolemia (-37%)	
	125 – 185	+6.6	-7	El citrato de Cu fue eficaz a 100 mg/kg	
	250	0	+1		Ewing <i>et al.</i> , 1998
42	125	+3.5	-3.4	La respuesta se incrementa con citrato de Cu	
	200	-2	0	Efecto mayor en las hembras	Miles <i>et al.</i> , 1998
42	400	-6	+3	Sin efecto en la mortalidad	
	600	-25	+15		

Estudios recientes indican que una suplementación de 100 a 250 mg/kg de Cu tiende a aumentar el peso vivo. También indican que al suplementar Cu por arriba de 250 mg/kg deprime el consumo de alimento y el crecimiento del pollo de engorda (INRA, 2001).

Los mecanismos por los cuales el Cu estimula el crecimiento aún no se conocen. Las diversas hipótesis postulan una modificación de la población microbiana debido a la liberación de Cu en el tracto gastrointestinal, un aumento de la actividad mitogénica del suero y una elevación de la secreción de hormona del crecimiento o de neuropéptidos (INRA, 2001).

También existen evidencias de que un aporte elevado de Cu influye sobre el colesterol circulante y en los músculos, esta tasa de disminución varía de 12 a 20% con una suplementación de 250 mg/kg de Cu (Bakalli *et al.*, 1995). Ankari *et al.* (1998) observaron, al suplementar de 50 a 250 mg/kg de Cu, una disminución de 30% de los triglicéridos y de 14% de colesterol en la yema de huevo.

2.1.2.3 Relación metabólica entre el colesterol y el cobre

El metabolismo del Cu y del colesterol se han relacionado desde hace ya algunos años por diversos autores como Klevay (1973), Lei (1977), Harvey y Allen (1981), O' Dell (1981), Nielsen *et al.* (1982) y Reiser *et al.* (1983), con base en experimentos con ratas y algunas otras especies como monos (Milne *et al.*, 1981), en los cuales la deficiencia de Cu predispuso a dichos animales a hipercolesterolemia. Estos resultados han servido para soportar la hipótesis de que el Cu puede ser importante en cuanto la regulación del colesterol (Klevay, 1984), no solo en animales sino también en el ser humano.

Aunado a la hipercolesterolemia, se han reportado otras anormalidades similares en humanos y animales, variaciones en electrocardiogramas (Klevay y Viestenz, 1981), hiperuricemia (Klevay, 1980), intolerancia a la glucosa (Keil y Nelson, 1934) y un incremento en la glicosilación de hemoglobina (Klevay, 1982a).

Klevay en 1983, mencionó la existencia de algunas sustancias químicas que alteraban el metabolismo del colesterol y del Cu, denominándolas colesterotrópicas y cuprotrópicas. Algunas de estas sustancias son hipercolesterolemicas e inhiben al Cu como: ácido ascórbico (Evans, 1973; Klevay, 1976), cadmio (Bordas y Gabor, 1982), colesterol más ácido cólico (Klevay, 1982b), fructosa (Fields *et al.*, 1984), glucosa (Fields *et al.*, 1984), histidina (Harvey *et al.*, 1981), sacarosa (Fields *et al.*, 1983) y Zn (Klevay, 1983); y otras hipocolesterolemicas y que potencian al Cu como: Ca, clofibrato (Klevay, 1983), fitato de sodio (Klevay, 1977; Romasz *et al.*, 1977) y el guarano (Jacobo, 1984).

Existen evidencias de que un aporte elevado de Cu influye sobre el colesterol circulante y en los músculos de pollos de engorda, esta tasa de disminución varía de 12 a 20% con una suplementación de 250 mg/kg de Cu (Bakalli *et al.*, 1995). Ankari *et al.* (1998) observaron, al suplementar de 50 a 250 mg/kg de Cu, una disminución de 30% de los triglicéridos y de 14% de colesterol en la yema de huevo.

Otros estudios también indican la posibilidad de disminuir el contenido de colesterol en la carne de pollo por medio de la suplementación dietética de Cu, Konjufca *et al.* (1997) al suplementar ajo en polvo (0, 1.5, 3 y 4.5%) y Cu (63 y 180 mg/kg), encontraron que se redujo el colesterol y triacilglicerolos sanguíneos, el colesterol hepático y de la pechuga. Pesti y Bakalli (1996) reportaron un descenso del colesterol plasmático total de 40% y del colesterol en la pechuga en un 37% al utilizar una suplementación de Cu de 125 y 250 mg/kg. Bakalli *et al.* (1995) suplementaron 250 mg/kg de Cu y encontraron que el colesterol sanguíneo se redujo un 11.8% y en la pechuga un 20.4%.

El mecanismo de acción del Cu en la regulación del colesterol aún no está claro, se sabe que el Cu es un potente promotor de la oxidación de lípidos y de manera especial interviene en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (O'Leary, 1992). Klevay (1987) menciona que un pobre estatus de Cu en el organismo provoca que se incremente la síntesis y circulación de LDL, y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Kim *et al.* (1992) demostraron que la deficiencia de Cu en ratas causa hipercolesterolemia, debido al incremento de la concentración hepática de glutatión

reducida (GSH), lo cual estimula la actividad de la enzima 3 hidroxil, 3 metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante en la síntesis de colesterol.

Altas concentraciones de Cu en hígado pueden regular la síntesis de colesterol indirectamente, debido a la disminución de la concentración de la forma reducida de la glutatión (GSH) y al aumento de la concentración de la forma oxidada de la glutatión (GSSG) (Kim *et al.*, 1992; Bakalli *et al.*, 1995b).

La disminución de GSH puede proteger a las células hepáticas del daño provocado por radicales libres formados por el efecto de altas concentraciones de Cu. El Cu al entrar a las células hepáticas es ligado rápidamente por la GSH y transferido a metalotioneína, la forma en la cual es almacenado (Freedman *et al.*, 1989). El incremento de las concentraciones celulares de GSSG disminuye la actividad de la HMG-CoA reductasa (Gilbert y Stewart, 1981; Roitelman y Schechter, 1984; Ziegler, 1985; Gilbert, 1990). Con la disminución de la actividad de la HMG-CoA reductasa, el flujo de carbón a través de la ruta metabólica del mevalonato se limita, decreciendo así la síntesis de colesterol (Engle, 2001).

Se ha observado también que niveles elevados de Cu incrementan la actividad de desaturación de ácidos grasos en cerdos (Thompson *et al.*, 1973). En cerdos suplementados con 250 ppm de Cu a partir de sulfato de Cu, se reportó la disminución en la proporción de ácidos estearico y palmitico con un concomitante incremento en ácido mirístico de cadena media, al igual que ácidos de cadena larga, en los depósitos de grasa. De igual forma se observó un incremento en la capacidad de los microsomas

hepáticos y adiposos de desaturar el oleato y el palmitoil-CoA (Ho y Elliot, 1974). Lo anterior sugiere que la suplementación de Cu dietético potencia la actividad específica del sistema de desaturación de ácidos grasos y que esto contribuye a los cambios en la composición de ácidos grasos en los depósitos de grasa (Engle, 2001).

2.1.2.4 Retención de cobre en alimentos de origen animal y el riesgo de toxicidad para los humanos

Para poder estimar el efecto del cobre retenido en los tejidos de las aves sobre la salud humana se deben considerar los aspectos siguientes:

- *Contenido de Cu en el organismo y consumo diario promedio*

El cobre necesario para la vida lo absorbe el hombre mediante los alimentos que ingiere, que lo contienen en proporciones muy variables, compensando así el que pierde por eliminación natural. La concentración de iones de Cu en la sangre humana es de 1 - 3 mg/L y la de los diferentes órganos es de 6.4 mg/kg en promedio. Un individuo adulto contiene entre 120 y 150 mg de cobre. En los niños y lactantes la proporción es mucho mayor (Lepine, 1975). El consumo promedio de cobre de un adulto, proveniente de los alimentos, en los Estados Unidos es de 1 a 1.6 mg de cobre/día (National Academy of Sciences, 2003).

- *Requisitos de Cu*

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado un consumo diario de 30 µg de cobre/kg de peso corporal (2.1 mg de cobre/día) para un hombre adulto y de 80 µg de

cobre/kg de peso corporal para infantes (World Health Organization, 1973). Estas recomendaciones se basaron en estudios de balance sobre consumo requerido para igualar las pérdidas de cobre diarias a través del metabolismo y excreción. Las recomendaciones para adultos de la National Academy of Sciences en 1973 son similares (2 a 3 mg de cobre/día), sin embargo, para 2003, su recomendación cambio a 0.9 mg de cobre/día para un humano de 19 años de edad en adelante, con un máximo tolerable de 10 mg de cobre/día; 0.34 y 0.44 mg de cobre/día para niños de 1 a 3 y 4 a 8 años de edad, respectivamente; 0.7 y 0.89 mg de cobre/día para jóvenes de 9 a 13 y 14 a 18 años de edad, respectivamente; los valores se basan en tratar de evitar daños hepáticos y efectos críticos adversos (National Academy of Sciences, 2003). El NRC recomienda que los adultos consuman de 1.5 a 3.0 mg de cobre/día y menciona que los niveles terapéuticos de cobre fluctúan entre 2 y 4 mg/día. También refiere que consumos de entre 10 y 35 mg de cobre/día pueden ser seguros pero cuidando el balance de Cu, Zn y Fe. La relación óptima de Zn:Cu es de 10:1.

En humanos, la intoxicación aguda por cobre esta asociada con el consumo accidental, los síntomas incluyen sabor metálico en la boca, nauseas, vomito, dolor epigástrico, diarrea, ictericia, hemólisis, hemoglobinuria, hematuria y oliguria. En casos severos, la saliva puede ser de color verde o azul, en la fase terminal provoca anuria, hipotensión y coma precediendo a la muerte (U. S. Environmental Protection Agency, 1980).

- ***Intoxicación por Cu***

Se ha reportado que la ingestión de más de 15 mg de cobre es toxica para humanos (Burch *et al.*, 1975). En una inspección de estudios de casos clínicos, 5.3 mg de

cobre/día fue la dosis oral más baja con la cual se presentaron irritaciones gastrointestinales locales (Chuttani, 1965). La ingestión de cantidades de cobre en gramos provoca la muerte, mientras que algunos efectos severos fueron reportados con dosis estimadas de entre 40 y 50 mg de cobre provenientes de la ingestión de bebidas carbonatadas en contacto con recipientes de cobre (Nacional Academy of Sciences, 1977). Son muy limitados los datos disponibles sobre la toxicidad crónica de cobre. El peligro de consumos dietéticos por arriba de 5 mg de cobre/día es muy bajo (Nacional Academy of Sciences, 1977). El NRC menciona que el consumo de 10 mg de cobre puede provocar náuseas, de 60 mg de Cu puede causar vómito y de 3500 mg de cobre causa la muerte.

Existen dos grupos de personas en las cuales se incrementa el riesgo de efectos tóxicos de la ingestión crónica de dosis altas de cobre: individuos con deficiencias de la enzima 6 fosfato deshidrogenasa e individuos con la enfermedad de Wilson, un problema de nacimiento en el metabolismo del cobre, con el cual el cobre se acumula en el cerebro, hígado y riñones (Davis y Mertz, 1987). La Nacional Academy of Sciences (1977) reportó que un infante alimentado con agua que contenía 6.8 mg/L por 14 meses, murió, aunque no se sabe si sufría de alguno de los problemas mencionados anteriormente. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer no ha evaluado al Cu o componentes de cobre como carcinogénico. Un incremento en la incidencia de granulomas en el hígado y tumores malignos en los pulmones ha sido reportado en trabajadores de viñedos en Francia, Portugal e Italia, los cuales fueron expuestos a aspersiones de sulfato de cobre mezclado con cal (Villar, 1974).

- ***Retención de Cu en la carne e hígado de pollos de engorda***

El Cu utilizado para reducir colesterol puede llegar a acumularse en los tejidos del pollo, siendo el tejido más afectado el hígado. Pesti y Bakalli (1996) hallaron incrementos significativos en la retención de cobre en pechuga y pierna de pollos de engorda suplementados con 125 ó 250 ppm de Cu. Ewing *et al.* (1998) mencionan que los niveles de cobre en plasma se incrementaron 35% y en hígado 26% de pollos de engorda suplementados con 63 ó 125 ppm de Cu. Chen *et al.* (1997) no encontraron diferencias significativas ($P>0.05$) en la retención de cobre en la carne como en los riñones de pollos de engorda suplementados con 0, 50, 100, 250 ó 500 ppm de Cu, sin embargo hallaron que en el hígado la retención de cobre era significativa ($P<0.05$) a partir de las 100 ppm de Cu suplementario y llegaba a ser hasta 40 veces mayor que el testigo, con niveles de suplementación de 500 ppm de Cu. Martínez y Domínguez (2002) encontraron que al utilizar 200 ppm de cobre en la dieta de pollos de engorda, la retención de cobre en hígado no alcanza niveles tóxicos para el humano.

Con base en la evidencias existentes, la retención excesiva de cobre en los tejidos de las aves pudiera a llegar a representar riesgo de toxicidad para los humanos, cuando se utilizan niveles elevados de Cu en la dieta de pollos de engorda.

2.1.2.5 Problemática, Hipótesis y Objetivos

2.1.2.5.1 Problemática

El Cu es utilizado como promotor de crecimiento en dietas para pollo de engorda, sin embargo, se desconoce las curvas de respuesta del comportamiento productivo, el nivel que maximiza ganancia de peso, el que minimiza la conversión alimenticia y el nivel que maximiza las utilidades. Además, existen evidencias de que el uso de Cu en la alimentación de las aves pudiera disminuir el contenido de colesterol total en la carne de pollo, sin embargo, aun no está claro este efecto y además no se sabe con precisión el grado de retención de éste mineral en los tejidos del pollo de engorda.

Lo anterior cobra importancia dado que el nivel de colesterol en sangre es un factor de riesgo en humanos, debido a que puede favorecer la aparición de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no es el colesterol *per se*, sino su relación con los ácidos grasos saturados, la causa más probable de estas enfermedades, que representan la principal causa de muerte en México y otros países occidentales; por lo cual existe interés por disminuir la ingestión de grasas, principalmente de colesterol y ácidos grasos saturados. Entre las carnes para consumo humano, la de pollo presenta bajos índices de colesterol y ácidos grasos saturados. Sin embargo, el elevado consumo de carne de pollo *per capita* en México (22.4 kg) provoca que el consumo de dichos compuestos se incremente. Es por ello que es indispensable buscar alternativas para disminuir aun más los niveles de colesterol total y ácidos grasos saturados en la carne de pollo de engorda.

2.1.2.5.2 Hipótesis

- La suplementación de cobre dietético afecta el comportamiento productivo del pollo de engorda, por sus características como promotor de crecimiento
- Los niveles óptimos biológicos (NOB) y el nivel óptimo económico (NOE) de cobre suplementario difieren entre si y con la recomendación del NRC (1994).
- El Cu dietético y el sexo del ave modifica la composición lipídica de pechuga, pierna, muslo e hígado de pollo.
- El nivel de Cu en la dieta y el sexo del ave afectan la distribución y el grado de retención de Cu en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollo.

2.1.2.5.3 Objetivos

- Evaluar el efecto de la suplementación del cobre dietético sobre el comportamiento productivo de pollos de engorda.
- Calcular los niveles óptimos biológicos para maximizar ganancia de peso, minimizar conversión alimenticia y el nivel óptimo económico para maximizar utilidades y compararlos con la recomendación del NRC más reciente.
- Evaluar el efecto de niveles dietéticos de Cu y del sexo sobre la composición lipídica de pechuga, pierna, muslo e hígado de pollo.
- Determinar el efecto de niveles dietéticos de Cu y del sexo sobre el grado de retención en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollo.

CAPÍTULO III

Niveles óptimos biológicos y económico de cobre dietético en pollos de engorda*

Ernesto Miñón Huesca¹, **Mariano Jesús González Alcorta¹**, **Maximino Huerta Bravo¹**,
Silvia Carrillo Domínguez², **Rosa María Castillo Domínguez²**, **Juan Manuel Cuca**
García³ y **Eduardo Morales Barrera⁴**

* Artículo para ser sometido a la Revista Agrociencia.

¹Posgrado en Producción Animal. Universidad Autónoma Chapingo. Km. 38.5 Carretera México–Texcoco. Chapingo, Estado de México. CP 56230. Tel. y Fax (595) 9521621. emhuesca@yahoo.com.mx, marianojga@hotmail.com, maxbravo@avantel.com. ²Departamento de Nutrición Animal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga #15. CP 14000. Del. Tlalpán. México, DF. Tel. (55) 54870900. ³Programa de Ganadería. Colegio de Posgraduados. Km. 36.5 Carretera México-Texcoco. Montecillo, Estado de México. Tel. (595) 9520200 Ext. 1725. ⁴UAM-Xochimilco. Calzada del Hueso 1100. Col. Villa Quietud. Delegación Coyoacán. CP 04960. México, DF. Tel. (55) 54837000.

NIVELES ÓPTIMOS BIOLÓGICOS Y ECONÓMICO DE COBRE DIETÉTICO EN POLLOS DE ENGORDA

OPTIMAL BIOLOGICAL AND ECONOMIC LEVELS OF DIETARY COPPER IN BROILERS

Ernesto Miñón Huesca¹ y Mariano J. González Alcorta²

Resumen

El cobre dietético (Cu) es utilizado como promotor de crecimiento en pollos de engorda, sin embargo se desconoce el nivel de suplementación óptimo para mejorar el comportamiento productivo. En este estudio, se evaluó el efecto de ocho niveles (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mg/kg) de cobre dietético (Cu) sobre el comportamiento productivo de pollos de engorda sexados, con el propósito de calcular el nivel óptimo biológico de Cu que maximice ganancia de peso (NOBG), el que minimice conversión alimenticia (NOBCA) y el nivel óptimo económico que maximice utilidades (NOEMU). Se utilizó un diseño completamente al azar con arreglo factorial 8 x 2. Las medias de los efectos principales fueron comparadas con la prueba de Tukey. Se determinó la tendencia del comportamiento productivo como respuesta a los niveles de Cu, a través de contrastes ortogonales. Para calcular el NOBG, el NOBCA y el NOEMU se utilizaron modelos econométricos. Los niveles de Cu no afectaron ($P>0.05$) el comportamiento productivo de los pollos de 1 a 21 días de edad. El sexo afectó ($P<0.05$) consumo de alimento y peso vivo. En la fase de 22 a 42 días se observaron diferencias ($P<0.05$) en consumo de alimento (2.506b, 2.570ab, 2.899a, 2.606ab, 2.625ab, 2.616ab, 2.569ab, 2.684ab, kg), ganancia de peso (1.340b, 1.359b, 1.473ab, 1.473ab, 1.595a, 1.417ab, 1.388b, 1.339b, kg) y peso vivo (1.933c, 2.147abc, 2.222ab, 2.157abc, 2.328a, 2.038bc, 2.041bc, 2.084abc, kg) debido a los niveles de Cu. El sexo no tuvo efecto ($P>0.05$). Se detectaron tendencias cuadráticas para peso vivo, ganancia de peso y conversión alimenticia, y cúbicas para peso vivo y consumo de alimento ($P<0.05$). Los valores para NOBG, NOBCA y NOEMU se calcularon en 166, 161 y 190 mg/kg, respectivamente. El NOEMU fue sensible a los cambios de precio del pollo de engorda.

Palabras clave: Pollo, cobre dietético, máxima ganancia, mínima conversión, máxima utilidad.

Abstract

Dietary copper (Cu) is used as a growth promoter in broilers, however it is not known what the precise optimal dietary supplementation level should be in order to improve performance. The effect of eight levels (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 ppm) of dietary copper (Cu) on the performance of broilers (males and females) was evaluated in this study in order to calculate the optimal biological level of Cu to maximize weight gain (NOBG) or minimize feed conversion (NOBCA) or maximize profits (NOEMU). A completely randomized design with an 8 x 2 factorial arrangement was utilized. The averages of the main effects were compared with the Tukey test. The lineal, quadratic and cubic effects of Cu levels on performance were tested with orthogonal contrasts. Econometric models were used to calculate NOBG, NOBCA and NOEMU. The levels of Cu used did not affect ($P>0.05$) performance of chicks from 1 to 21 days old. Feed intake and body weight were affected by sex ($P<0.05$). There were differences ($P<0.05$) in feed intake (2.506b, 2.570ab, 2.899a, 2.606ab, 2.625ab, 2.616ab, 2.569ab, 2.684ab, kg), weight gain (1.340b, 1.359b, 1.473ab, 1.473ab, 1.595a, 1.417ab, 1.388b, 1.339b, kg) and body weight (1.933c, 2.147abc, 2.222ab, 2.157abc, 2.328a, 2.038bc, 2.041bc, 2.084abc, kg) due to Cu levels for 22 to 42 day old broilers. Sex did not affect performance ($P>0.05$). Quadratic effects were detected on body weight, weight gain and feed conversion, and cubic effects on body weight and feed intake ($P<0.05$). The optimal values for NOBG, NOBCA and NOEMU were calculated on 166, 161 and 190 mg Cu/kg diets, respectively. The NOEMU was sensitive to broiler price changes.

Key words: Broilers, dietary copper, maximum weight gain, minimum feeding conversion, maximum profits.

¹Tesista, ²Director

¹Thesis Author, ²Thesis Director

INTRODUCCIÓN

El cobre dietético (Cu) es utilizado comercialmente en dietas para pollos de engorda como promotor de crecimiento (Bakalli *et al.*, 1995), lográndose incrementos en ganancia de peso de hasta 4.9% con 125 mg/kg (Pesti y Bakalli, 1996). Por otro lado, existen evidencias de que la inclusión de niveles mayores de Cu, al requisito de 8 mg/kg del NRC (1994), no solamente incrementan la ganancia de peso sino que también disminuye la conversión alimenticia hasta 7.6% con 63 mg/kg (Ewing *et al.*, 1998). Los mecanismos por los que el Cu estimula el crecimiento aun no son claros, las hipótesis propuestas incluyen una modificación de la población microbiana debida a la liberación de Cu en el tracto gastrointestinal, el aumento en la actividad mitogénica del suero, el incremento de la secreción de hormona de crecimiento o de la secreción de neuropéptidos (INRA, 2001). Sin embargo, aún no se sabe con precisión qué nivel de Cu es el óptimo para obtener el mejor comportamiento productivo o lograr una disminución del colesterol de la carne de pollo, sin que su uso llegue a representar un peligro para la salud humana. El INRA (2001) informa que los niveles utilizados de Cu en pollos de engorda a nivel mundial fluctúan de 100 hasta 605 ppm, con resultados contradictorios. Con base en lo anterior, se llevó a cabo el presente estudio con la finalidad de evaluar los efectos de ocho niveles de Cu y el sexo de pollos de engorda sobre su comportamiento productivo y calcular el nivel óptimo biológico de Cu que maximice la ganancia de peso (NOBGp), el nivel óptimo biológico de Cu que minimice la conversión alimenticia (NOBCA) y el nivel óptimo económico de Cu que maximice las utilidades del productor (NOEMU).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 480 pollos Ross 308, de un día de nacidos y sexados, repartidos en 16 tratamientos con tres repeticiones cada uno. Se utilizó la línea Ross 308 dado que es la más ampliamente distribuida en México y además es una de la más precoces (Aviagen, 2003). Cada unidad experimental constó de 10 aves, distribuidas al azar en jaulas tipo batería. El agua y el alimento se proporcionaron a libre acceso durante las seis semanas del ensayo. Las dietas utilizadas (Cuadro 7) se elaboraron con base en sorgo y pasta de soya, calculadas a partir de los requerimientos estimados por el NRC (1994).

El primer factor consideró ocho niveles de Cu (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mg/kg), a partir de Sulfato de Cobre Pentahidratado, mientras que el segundo factor fue el sexo de las aves. Se llevaron registros de consumo de alimento (CON) y peso vivo (PV) por semana y acumulados, para calcular ganancia de peso (GP) y conversión alimenticia (CA).

Cuadro 7. Dietas base para las fases de iniciación y finalización.

Ingredientes	Iniciación[†] (%)	Finalización[§] (%)
Sorgo	54.04	56.49
Pasta de soya	36.91	34.15
Aceite	4.59	5.51
DL-Metionina	0.25	0.09
Carbonato de calcio	1.35	1.41
Fosfato dicálcico	1.61	1.10
Premezcla de vitaminas*	0.10	0.10
Premezcla mineral ^ξ	0.05	0.05
Pigmento	0.40	0.40
Sal	0.40	0.40
Cloruro de Colina	0.04	0.04
Arena	0.27	0.27
Total	100	100
Análisis Calculado		
Energía metabolizable (MCal/kg)	3.0	3.1
Proteína (%)	21.0	20.0
Metionina (%)	0.56	0.40
Lisina (%)	1.11	1.04
Calcio (%)	1.00	0.90
Fósforo disponible (%)	0.45	0.35
Cobre (ppm)	14.01	13.61

[†] De 1 a 21 días; [§] De 22 a 42 días; Los niveles dietéticos de fuentes de Cu sustituyeron a la arena en la dieta; ^ξ La premezcla de minerales no contuvo Cu y estaba compuesta por 600 mg de Mg, 0.3% de K, 0.35 mg de I, 80 mg de Fe, 60 mg de Mn, 0.15 mg de Se y 40 mg de Zn. * La premezcla de vitaminas estaba compuesta por 3000 UI de Vit. A, 3000 UIP de Vit. D₃, 30 UI Vit. E, 2 mg Vit. K, 1.8 mg de Tiamina, 0.11 mg de Vit. B₁₂, 3.6 mg de Riboflavina, 0.55 mg de Ac. Fólico, 0.15 mg de Biotina, 10 mg de Pantotenato de Ca y 35 mg de Niacina.

Se consideró un diseño completamente al azar, con arreglo factorial 8 x 2, con tres repeticiones. El modelo estadístico fue:

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + N_j + S_i * N_j + E_{ijk} \quad [1]$$

Donde, Y_{ijk} = Valor de la variable respuesta; μ = Media general; S_i = Efecto del i-ésimo sexo; N_j = Efecto del j-ésimo nivel de Cu; $S_i * N_j$ = Interacción entre el i-ésimo sexo y el j-ésimo nivel de Cu y E_{ijk} = Error experimental. Las medias para los efectos principales (nivel y sexo) se compararon con la prueba de Tukey ($P < 0.05$). El análisis estadístico se realizó con el procedimiento GLM del programa Statistical Analysis System (SAS, 2001).

Para el cálculo de NOBG, NOBCA y NOEMU se determinaron las tendencias lineales (CuL), cuadráticas (CuQ) o cúbicas (CuC) de GP y CA como respuesta a los niveles de Cu, a través de contrastes ortogonales. Los modelos de regresión considerados fueron:

$$Y_{ijkl} = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 X_j + \beta_3 X_k + E_{ijkl} \quad [2]$$

$$Y_{ijkl} = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 X_j + \beta_3 X_k + \beta_4 X_k^2 + E_{ijkl} \quad [3]$$

$$Y_{ijkl} = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 X_j + \beta_3 X_k + \beta_4 X_k^2 + \beta_5 X_k^3 + E_{ijkl} \quad [4]$$

Donde, Y_{ijkl} = variable dependiente, β_0 a β_5 = coeficientes estimados, X_i = Día, X_j = sexo de las aves, X_k = nivel de Cu y E_{ijkl} = error aleatorio. Los parámetros de los modelos de regresión fueron estimados por medio del PROC GLM de SAS (2001). La selección de

los modelos de regresión [2] ó [3] ó [4] se realizó con base en dos criterios, el primero fue la significancia de las tendencias CuL, CuQ o CuC y el segundo fue la significancia de la prueba de t del análisis de regresión. Las ecuaciones de los modelos de regresión que estimaron ganancia de peso ($GP = f(Cu, \text{sexo})$) para calcular el NOBGP, conversión alimenticia ($CA = f(Cu, \text{sexo})$) para calcular el NOBCA y ganancia de peso y consumo de alimento ($CON = f(Cu, \text{sexo})$) para calcular el NOEMU, se integraron a modelos econométricos.

El modelo econométrico usado para maximizar la GP fue:

$$\text{Maximizar } GP = f(Cu, \text{sexo}) \quad [5]$$

sujeto a

$$AX - \varphi Cu \geq Z$$

Con la condición de no negatividad $X \geq 0$

El modelo econométrico usado para minimizar la CA fue:

$$\text{Minimizar } CV = f(Cu, \text{sexo}) \quad [6]$$

sujeto a

$$AX - \varphi Cu \geq Z$$

Con la condición de no negatividad $X \geq 0$

Donde A es la matriz de aporte de nutrimentos (energía, proteína, metionina, lisina, calcio y fósforo) de los ingredientes en la dieta de finalización (22 a 42 días). X es el

vector de ingredientes usados en la dieta. ϕ es el coeficiente del aporte total de Cu de la dieta. Cu es el nivel de cobre de la dieta. Z es el requerimiento de finalización de nutrimentos diferentes al Cu.

El modelo econométrico utilizado para maximizar la utilidad fue:

$$\text{Maximizar } U = \text{Ingresos} - \text{Egresos} \quad [7]$$

sujeto a

$$AX - \phi Cu \geq Z$$

Con la condición de no negatividad $X \geq 0$

Donde U es la utilidad bruta en pesos por pollo, calculada como la diferencia entre Ingresos por venta de pollo (precio del pollo en pie * ganancia de peso) y Egresos por costos de alimentación (costo por kg de alimento * consumo de alimento). La ganancia de peso se expreso como $GP = f(Cu, \text{sexo})$ y el consumo de alimento como $CON = f(Cu, \text{sexo})$. El resto del modelo es similar a los modelos [5] y [6].

Los NOBG, NOBCA y NOEMU fueron calculados por medio del optimizador del programa Excel (Microsoft Excel, 2003). Además, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para evaluar cómo se afectan el NOEMU y las utilidades, debido a los cambios de precio del pollo, con incrementos y decrementos del 20 ó 40%, partiendo de un precio base.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El comportamiento productivo de 1 a 21 días no fue afectado ($P>0.05$) por los niveles de Cu, no obstante el sexo influyó ($P<0.05$) sobre el CON y el PV. Las hembras consumieron menos alimento y por lo tanto su PV fue menor que el de los machos (Cuadro 8). No se detectó interacción entre los niveles de Cu y el sexo de las aves ($P>0.05$). El bajo CON pudo alterar el comportamiento productivo de las aves dificultando encontrar diferencias atribuibles a los niveles de Cu en este periodo. Los resultados encontrados en el presente estudio concuerdan con los de Miles *et al.* (1998), quienes suplementaron 0, 150, 300 ó 450 ppm de Cu y no encontraron diferencias ($P>0.05$) en CON y GP hasta 300 ppm de Cu, sin embargo, con niveles de 450 ppm de Cu, el CON disminuyó y con ello la GP. Ewing *et al.* (1998) reportaron que el PV y la CA de pollos de engorda a los 21 días de edad, no se afectaron ($P>0.05$) al suplementar las dietas con 125 ppm de Cu. Cachoni y Bertechini (1998) no observaron diferencias significativas en comportamiento productivo de pollos de engorda suplementados con 0, 100, 200 ó 300 ppm de Cu. Konjufca *et al.* (1997) utilizaron 63 ó 180 ppm de Cu en dietas de pollos de engorda hasta los 21 días de edad y no encontraron diferencias ($P>0.05$) en GP y CON. Debido a que no se encontraron diferencias en el comportamiento productivo atribuibles al Cu pudiera no suplementarse en esta fase ya que los ingredientes por si mismos rebasan el requisito mínimo de 8 mg/kg mencionado por el NRC (1994).

En lo que respecta a la fase de 22 a 42 días, se encontraron diferencias significativas ($P<0.05$) en el CON, atribuibles a los niveles de Cu. La GP y el PV presentaron diferencias ($P<0.05$) por los niveles de Cu (Cuadro 9). Cabe mencionar que la CA no

presentó tendencias lineales pero sí cuadráticas ($P < 0.05$). A diferencia de lo registrado en la primera fase, donde posiblemente el bajo CON no permitió observar diferencias en el comportamiento productivo, para la fase de 22 a 42 días, se observaron tendencias claras en cuanto a GP y PV como respuesta a los niveles de Cu. El sexo no influyó ($P > 0.05$) sobre el comportamiento productivo y al igual que en el primera fase no se detectó interacción entre niveles de Cu y el sexo de las aves ($P > 0.05$). Ewing *et al.* (1998) observaron con 63 y 125 ppm de Cu, que la GP de pollos de engorda a los 42 días de edad se incrementó en aproximadamente 9% ($P < 0.05$) y la CA disminuyó ($P < 0.05$). De manera similar, Hoda y Maha (1995) indicaron que la GP y la CA se mejoraron al incluir en la dieta 75 ó 150 ppm de Cu. Un incremento de 4.9% en GP y una disminución del 3.4% en CA fue informada por Pesti y Bakalli (1996). Es importante recalcar que la teoría más aceptada respecto al mecanismo por medio del cual el Cu mejora la GP y la CA se basa en una posible regulación de la población microbiana del tracto gastrointestinal, lo cual permite un mejor aprovechamiento de los nutrimentos de la dieta (INRA, 2001)

Los resultados de la presente investigación contrastan con los indicados por Miles *et al.* (1998) quienes utilizaron 0, 200, 400 ó 600 ppm de Cu en pollos de engorda de 22 a 42 días de edad y encontraron que el CON disminuyó ($P < 0.05$) conforme se incrementaba el nivel de Cu en la dieta, afectándose también la GP y la CA. Chiou *et al.* (1999) suplementaron 0, 100, 250 ó 500 ppm de Cu y no encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$) en el comportamiento productivo de pollos de engorda de 3 a seis semanas de edad, con niveles de suplementación de Cu de 0 a 250 ppm. Shen *et al.* (2000) informaron que con una suplementación de 4.3, 44.3, 84.3, 124.3 ó 164.3 ppm de Cu

tomando como base 5.7 ppm de Cu se redujo CON y GP al sobrepasar 10 ppm de Cu ($P<0.05$). Brainer *et al.* (2003) suplementaron 75 ppm (Citrato de Cu) ó 200 ppm (Sulfato de Cu) de Cu y no encontraron efecto ($P>0.05$) de la suplementación sobre PV, GP, CON, y CA. Posiblemente algunos autores no detectan diferencias en comportamiento productivo debido a las condiciones ambientales y sanitarias en las cuales fueron conducidos sus ensayos.

Cuadro 8. Comportamiento productivo de pollos de engorda durante el periodo de 1 a 21 días de edad.

Cobre (ppm)	Consumo de alimento (kg)	Error estándar	Ganancia de peso (kg)	Error estándar	Conversión alimenticia	Error estándar	Peso vivo (kg)	Error estándar
0	0.794a [†]	0.013	0.559a	0.012	1.386a	0.014	0.621a	0.014
50	0.745a	0.022	0.500a	0.010	1.042a	0.020	0.590a	0.013
100	0.792a	0.017	0.541a	0.020	1.429a	0.043	0.614a	0.026
150	0.775a	0.011	0.543a	0.024	1.380a	0.044	0.617a	0.029
200	0.776a	0.022	0.542a	0.011	1.374a	0.031	0.610a	0.011
250	0.769a	0.012	0.512a	0.026	1.484a	0.061	0.575a	0.027
300	0.791a	0.015	0.561a	0.021	1.402a	0.064	0.614a	0.023
350	0.767a	0.008	0.548a	0.009	1.361a	0.018	0.608a	0.010
Sexo								
Machos	0.791a	0.008	0.546a	0.008	1.395a	0.019	0.621a	0.009
Hembras	0.761b	0.006	0.530a	0.009	1.409a	0.021	0.591b	0.010
Interacción	NS		NS		NS		NS	
Tendencias[¶]	NS		NS		NS		NS	

[†]: Valores con diferente letra en una columna son diferentes (Tukey, P<0.05).

NS: No significativo.

[¶]: Tendencias significativas (P<0.05) debidas al Cu: lineal (CuL), cuadrática (CuQ) y cúbica (CuC).

Cuadro 9. Comportamiento productivo de pollos de engorda durante el periodo de 22 a 42 días de edad.

Cobre (ppm)	Consumo de alimento (kg)	Error estándar	Ganancia de peso (kg)	Error estándar	Conversión alimenticia	Error estándar	Peso vivo (kg)	Error estándar
0	2.506b [†]	0.048	1.340b	0.024	1.798a	0.075	1.933c	0.065
50	2.570ab	0.069	1.359b	0.041	1.744a	0.018	2.147abc	0.070
100	2.899a	0.112	1.473ab	0.056	1.668a	0.118	2.222ab	0.090
150	2.606ab	0.074	1.473ab	0.064	1.731a	0.048	2.157abc	0.052
200	2.625ab	0.106	1.595a	0.062	1.598a	0.061	2.328a	0.060
250	2.616ab	0.064	1.417ab	0.045	1.702a	0.100	2.038bc	0.033
300	2.569ab	0.044	1.388b	0.017	1.821a	0.031	2.041bc	0.033
350	2.684ab	0.118	1.339b	0.028	1.883a	0.050	2.084abc	0.046
Sexo								
Machos	2.688a	0.040	1.444a	0.030	1.763a	0.036	2.157a	0.035
Hembras	2.581a	0.048	1.402a	0.023	1.723a	0.038	2.081a	0.036
Interacción	NS		NS		NS		NS	
Tendencias[¶]	CuC		CuQ		CuQ		CuQ, CuC	

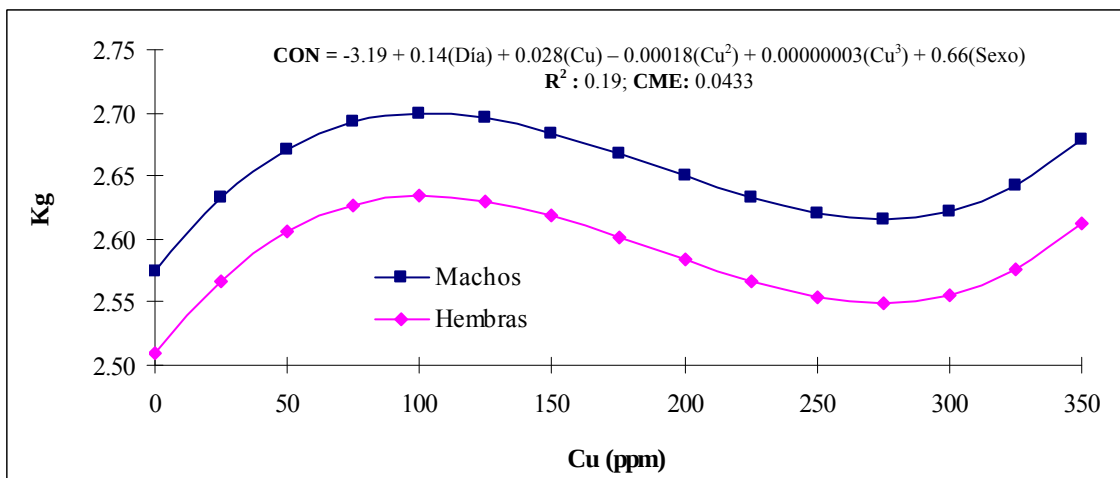
[†]: Valores con diferente letra en una columna son diferentes (Tukey, P<0.05).

NS: No significativo.

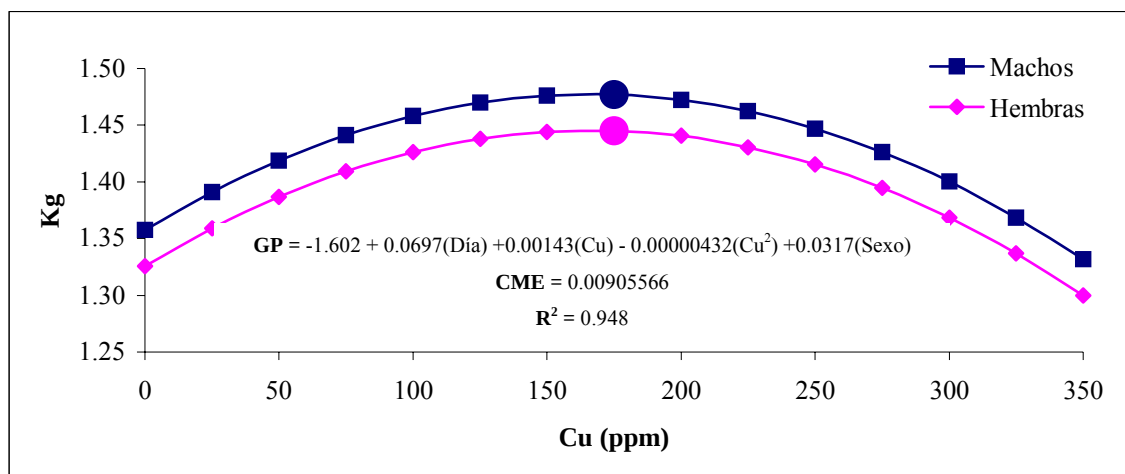
*: Significativo (P<0.05).

[¶]: Tendencias significativas (P<0.05) debidas al Cu: lineal (CuL), cuadrática (CuQ) y cúbica (CuC).

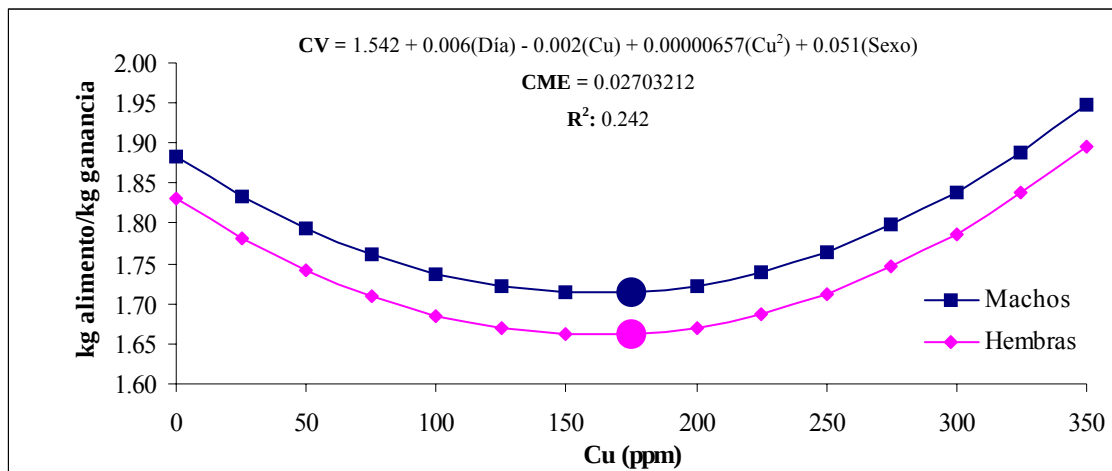
El NOBG, NOBCA y NOEMU solamente se calcularon para la segunda fase (22- 42 días), debido a que solo en este periodo se encontraron diferencias en el comportamiento productivo de las aves. En las Gráficas 11, 12 y 13 se muestran las ecuaciones de los modelos de regresión que mejor predijeron el CON, la GP y la CA. La solución de los modelos econométricos para cada uno de los modelos de regresión indica que los NOBG y NOBCA fueron de 166 y 161 ppm de Cu, respectivamente.



Gráfica 11. Consumo de alimento de pollos de engorda de 22 a 42 días de edad



Gráfica 12. Ganancia de peso de pollos de engorda de 22 a 42 días de edad



Gráfica 13. Conversión alimenticia de pollos de engorda de 22 a 42 días de edad

Los valores de NOBG y NOBCA fueron diferentes entre sí y mayores a las 8 ppm de Cu recomendadas por el NRC (1994). Si se desea obtener la máxima ganancia de peso, deben utilizarse 166 ppm de Cu, pero si se busca obtener la mínima conversión alimenticia deberán utilizarse 161 ppm de Cu. Cabe mencionar que los NOBG y NOBCA obtenidos aplican en las condiciones en las que se realizó el presente estudio (línea genética, nivel de energía, nivel de proteína, ingredientes utilizados, temperatura, etc.), por lo que pueden variar en otras condiciones. El NOEMU fue calculado en 190 ppm de Cu, tomando como base un precio del pollo en pie de \$10/kg. El análisis de sensibilidad mostró que el NOEMU y las utilidades fueron sensibles a los cambios en el precio del pollo (Cuadro 10).

Cuadro 10. Nivel óptimo económico (NOEMU) de cobre y su variación con respecto al precio del pollo.

Precio del Pollo	NOEMU	Costo del alimento	Utilidades
(\$/kg)	(ppm)	(\$/kg)	(\$/pollo)
+ 40% (14)	183	2.9	12.94
+ 20% (12)	186	2.9	10.00
Base (10)	190	2.9	7.04
- 20% (8)	195	2.9	4.10
- 40% (6)	204	2.9	1.15

Como puede observarse, el NOEMU es mayor que el NOBGp, esto se debe a que a un nivel de Cu de alrededor de 200 ppm el consumo tiende a disminuir sin afectar la ganancia de peso. Cabe resaltar que el NOEMU, al igual que el NOBGp y NOBCA, es superior a la sugerencia del NRC (1994). La implicación principal de la presente investigación es que la suplementación con Cu es una alternativa viable para todos aquellos productores de pollo de engorda que se encuentren integrados. El nivel de Cu a suplementar dependerá principalmente de dos factores, el objetivo de la empresa, que podría ser maximizar GP ó minimizar CA ó maximizar las utilidades, y los efectos en la salud humana que puede llegar a tener la suplementación de Cu, debido a la retención de éste mineral en la carne e hígado de pollos de engorda. El rango de suplementación recomendable, con base en información publicada y los resultados del presente estudio, podría fluctuar entre 150 y 200 ppm de Cu, sin exceder en ningún caso, las 250 ppm de Cu.

CONCLUSIONES

La suplementación de cobre dietético en pollos de engorda promueve la ganancia de peso y disminuye la conversión alimenticia. No existe un nivel único de cobre dietético que optimice el comportamiento productivo o las utilidades, ya que el nivel óptimo que maximiza la ganancia de peso (166 ppm de Cu), el que minimiza la conversión alimenticia (161 ppm de Cu) y el que maximiza las utilidades del productor (190 ppm de Cu) difieren entre sí. El nivel óptimo económico de cobre dietético que maximiza las utilidades del productor, es sensible a los cambios de precio del pollo de engorda.

LITERATURA CITADA

- Aviagen, 2003.** Ross x Ross 308. North American Broiler Performance Objectives. Aviagen, Inc. Huntsville, Alabama, USA. 8 pp.
- Bakalli, R. I., G. M. Pesti, W. L. Ragland, and V. Konjufca. 1995.** Dietary copper in excess of nutritional requirement reduces plasma and breast muscle cholesterol in chickens. *Poult. Sci.* 74: 360-365.
- Brainer, M. M. de A., J. F. M. Menten, M. M. do Vale, and S. C. D. de Moraes. 2003.** Cupric citrate as growth promoter for broiler chickens in different rearing stages. *Scientia Agricola.* 60: 3, 441-445.
- Cachoni, C. C., and A. G. Bertechini. 1998.** Bioavailability of Cu from sulphate sources for broiler chicks at the starting phase. *Boletim de Industria Animal.* 55: 2, 151-159.
- Chiou, P. W. S., C. L. Chen, K. L. Chen, and C. P. Wu. 1999.** Effect of high dietary copper on the morphology of gastro-intestinal tract in broiler chickens. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences.* 12: 4, 548-553.
- Ewing, H. P., G. M. Pesti, R. I. Bakalli, and J. F. M. Menten. 1998.** Studies on the feeding of cupric sulfate pentahydrate, cupric citrate and cooper oxychloride to broiler chickens. *Poult. Sci.* 77. 445 – 448.
- Hoda, A. A., and M. H. Maha. 1995.** Potency of copper as growth promoter in broiler chickens. *Veterinary Medical Journal Giza* 43: 1, 77-85; 26 ref.
- Institute National de la Recherche Agronomique. 2001.** Oligo-éléments croissance et santé du poulet de chair. *INRA Prod. Anim.* 14: 171-180.

- Konjufca, V. H., G. M. Pesti, and R. I. Bakalli. 1997.** Modulation of cholesterol levels in broiler meat by dietary garlic and copper. *Poult. Science* 76:1264–1271.
- Microsoft Excel. 2003.** Microsoft Corporation, Redmond, WA.
- Miles, R. D., S. F. Keefe, P. R. Henry, C. B. Ammerman, and X. G. Luo. 1998.** The effect of dietary supplementation with copper sulfate or tribasic copper chloride on broiler performance, relative copper bioavailability and dietary prooxidant activity. *Poult. Sci.* 77. 416 – 425.
- National Research Council. 1994.** Nutrient Requirements of Poultry. Ninth Revised Edition. National Academic Press. Washington, D.C. USA. 155p.
- Pesti, G. M., and R. I. Bakalli. 1996.** Studies on the feeding of cupric sulfate pentahydrate and cupric citrate to broiler chickens. *Poult. Sci.* 75. 1086 – 1091.
- SAS. 2001. SAS/STAT User's Guide.** Cary NC, USA: SAS Inst Inc.
- Shen, AiHua., ZeYuan, Zhu., and ChengYu, Bao. 2000.** Feeding effects of different levels of Cu added to rations in older broilers. *Jiangsu Agricultural Sciences.* 1: 70-71.

CAPÍTULO IV

Colesterol total y retención de cobre en pollos de engorda suplementados con cobre dietético*

Ernesto Miñón Huesca¹, **Mariano Jesús González Alcorta¹**, **Maximino Huerta Bravo¹**, **Silvia Carrillo Domínguez²**, **Rosa María Castillo Domínguez²**, **Juan Manuel Cuca García³** y **Eduardo Morales Barrera⁴**

* Artículo para ser sometido a la Revista Agrocienza.

¹ Posgrado en Producción Animal. Universidad Autónoma Chapingo. Km. 38.5 Carretera México-Texcoco. Chapingo, Estado de México. CP 56230. Tel. y Fax (595) 9521621. emhuesca@yahoo.com.mx, marianojga@hotmail.com, maxbravo@avantel.com. ²Departamento de Nutrición Animal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga #15. CP 14000. Del. Tlalpán. México, DF. Tel. (55) 54870900. ³Programa de Ganadería. Colegio de Posgraduados. Km. 36.5 Carretera México-Texcoco. Montecillo, Estado de México. Tel. (595) 9520200 Ext. 1725. ⁴UAM-Xochimilco. Calzada del Hueso 1100. Col. Villa Quietud. Delegación Coyoacán. CP 04960. México, DF. Tel. (55) 54837000.

COLESTEROL TOTAL Y RETENCIÓN DE COBRE EN POLLOS DE ENGORDA SUPLEMENTADOS CON COBRE DIETÉTICO

TOTAL CHOLESTEROL AND COPPER RETENTION IN BROILERS SUPPLEMENTED WITH DIETARY COPPER

Ernesto Miñón Huesca¹ y Mariano J. González Alcorta²

Resumen

Existen evidencias de que el cobre dietético (Cu) utilizado como promotor de crecimiento en pollos de engorda, puede disminuir el contenido de colesterol total en la carne de pollo, aunque no se sabe cuál es el mejor nivel para lograr este efecto. Se evaluó el efecto de ocho niveles (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mg/kg) de cobre dietético (Cu) sobre el contenido de colesterol total y la retención de cobre en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda (machos y hembras), con el propósito de calcular el nivel óptimo biológico de Cu que minimice el contenido de colesterol total en los cortes (NOBCT) antes mencionados y además, evaluar el grado de retención de cobre tanto en los cortes como en el hígado. Se utilizó un diseño completamente al azar con arreglo factorial 8 x 2. Las medias de los efectos principales fueron comparadas con la prueba de Tukey y se determinó la tendencia del contenido de colesterol total y el grado de retención de cobre en relación con los niveles de Cu, a través de contrastes ortogonales. Para determinar el NOBCT se estimaron parámetros de regresión, los cuales fueron integrados a modelos econométricos de optimización. Los niveles de Cu afectaron ($P < 0.05$) el contenido de colesterol total en pechuga (62.41ab, 67.43ab, 65.75ab, 66.97ab, 58.49b, 62.24ab, 62.63ab, 71.66a mg/100 g) e hígado (457.28ab, 452.35ab, 480.10ab, 520.97a, 470.97ab, 501.55ab, 402.41b, 457.98ab mg/100 g). Sin embargo, en pierna y muslo no se encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$). El valor de NOBCT fue de 245 ppm de Cu, para pechuga. En cuanto a retención de cobre, muslo (1.788ab, 1.632b, 1.409b, 2.697ab, 2.355ab, 1.522b, 3.046a, 2.174ab ppm de Cu) e hígado (8.996b, 15.003b, 16.373b, 13.340b, 17.052b, 26.065b, 132.173a, 144.514a mg/kg) fueron afectados ($P < 0.05$) por los niveles de Cu, no así pechuga y pierna ($P > 0.05$).

Palabras clave: Pollos de engorda, cobre dietético, colesterol total, retención de cobre.

Abstract

There are evidences that the dietary copper (Cu) utilized as growth promoter in broilers, can decrease the total cholesterol content in broiler meat, although it is not known which is the best level to get this effect. The effect of eight levels (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mg/kg) of dietary copper (Cu) was evaluated on the content of total cholesterol and the retention of copper in breast, drumstick, thigh and liver of broilers (males and females), with the purpose to calculate the biological optimum level of Cu that minimize the content of total cholesterol in breast, drumstick, thigh and liver (NOBCT) and to evaluate the copper retention degree in breast, drumstick, thigh and liver. A design completely randomized with 8 x 2 factorial arrangement was utilized. The averages of the main effects were compared with Tukey test. The tendencies of the content of total cholesterol and the copper retention degree were determined as a response to the levels of Cu, through orthogonal contrasts. To determine the NOBCT, regression parameters were estimated, those parameters were integrated into econometric models of optimization. The levels of Cu affected ($P < 0.05$) the content of total cholesterol in breast (62.41ab, 67.43ab, 65.75ab, 66.97ab, 58.49b, 62.24ab, 62.63ab, 71.66a mg/100 g) and liver (457.28ab, 452.35ab, 480.10ab, 520.97a, 470.97ab, 501.55ab, 402.41b, 457.98ab mg/100 g). The levels of Cu did not affect ($P > 0.05$) the content of total cholesterol in drumstick and thigh. The calculated NOBCT value was 245 ppm of Cu. The copper retention was affected ($P > 0.05$) in thigh (1.788ab, 1.632b, 1.409b, 2.697ab, 2.355ab, 1.522b, 3.046a, 2.174ab ppm of Cu) and liver (8.996b, 15.003b, 16.373b, 13.340b, 17.052b, 26.065b, 132.173a, 144.514a mg/kg) but not ($P > 0.05$) in breast and drumstick.

Key words: Broilers, dietary copper, total cholesterol, copper retention.

¹Thesis Author, ²Thesis Director

¹Tesista, ²Director

INTRODUCCIÓN

El cobre dietético (Cu) es utilizado en dietas para pollo de engorda, como promotor de crecimiento (Pesti y Bakalli, 1996; Ewing *et al.*, 1998). Por otra parte, existen evidencias que indican la posibilidad de disminuir el contenido de colesterol total en la carne de pollos de engorda con Cu suplementario (Bakalli *et al.*, 1995; Konjufca *et al.*, 1997).

El mecanismo de acción del Cu en la regulación del colesterol aún no está claro, Kim *et al.* (1992) observaron que la deficiencia de Cu en ratas causa hipercolesterolemia, debido al incremento de la concentración hepática de glutatión reducida (GSH), lo cual estimula la actividad de la enzima 3 hidroxil, 3 metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante en la síntesis de colesterol. Altas concentraciones de Cu en hígado pueden regular la síntesis de colesterol indirectamente, debido a la disminución de la concentración de la forma reducida de la glutatión (GSH) y al aumento de la concentración de la forma oxidada de la glutatión (GSSG) (Kim *et al.*, 1992; Bakalli *et al.*, 1995).

La disminución de GSH puede proteger a las células hepáticas del daño provocado por radicales libres formados por el efecto de altas concentraciones de Cu. El Cu al entrar a las células hepáticas es ligado rápidamente por la GSH y transferido a metalotioneína, la forma en la cual es almacenado (Freedman *et al.*, 1989). El incremento de las concentraciones celulares de GSSG disminuye la actividad de la HMG-CoA reductasa (Gilbert y Stewart, 1981; Roitelman y Schechter, 1984; Ziegler, 1985; Gilbert, 1990). Con la disminución de la actividad de la HMG-CoA reductasa, el flujo de carbón a través de la ruta metabólica del mevalonato se limita, decreciendo así la síntesis de

colesterol (Engle, 2001). Se ha observado también que niveles elevados de Cu incrementan la actividad de desaturación de ácidos grasos en cerdos (Thompson *et al.*, 1973).

En cerdos con dietas suplementadas con 250 ppm de Cu a partir de sulfato de Cu, se reportó la disminución en la proporción de ácidos estearico y palmitico con un concomitante incremento en ácido mirístico de cadena media, al igual que ácidos de cadena larga, en los depósitos de grasa. De igual forma se observó un incremento en la capacidad de los microsomas hepáticos y adiposos de desaturar el oleato y el palmitoil-CoA (Ho y Elliot, 1974). Lo anterior sugiere que la suplementación de Cu dietético potencia la actividad específica del sistema de desaturación ácido graso y que esto contribuye a los cambios en la composición de ácidos grasos en los depósitos de grasa (Engle, 2001).

Sin embargo, aún no se sabe con precisión cuál es el nivel de Cu idóneo, para lograr el mayor efecto en cuanto a la disminución del contenido de colesterol total en la carne de pollo. Además, existe poca información sobre el grado de retención de cobre en los tejidos del pollo de engorda. Con base en lo anterior, se llevó a cabo el presente estudio con la finalidad de evaluar los efectos de ocho niveles de Cu y el sexo de pollos de engorda, sobre el contenido de colesterol total y el grado de retención de cobre en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda, y calcular el nivel óptimo biológico de Cu que minimice el contenido de colesterol total en los cortes antes mencionados (NOBCT).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 480 pollos Ross 308, de un día de nacidos y sexados, repartidos en 16 tratamientos con tres repeticiones cada uno. Cada unidad experimental constó de 10 aves, distribuidas al azar en jaulas tipo batería. El agua y el alimento se proporcionaron a libre acceso durante las seis semanas del ensayo. Las dietas utilizadas (Cuadro 11) se elaboraron con base a sorgo y pasta de soya, calculadas a partir de los requerimientos estimados por el NRC (1994).

El primer factor consideró ocho niveles de Cu (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 ppm), a partir de sulfato de cobre pentahidratado, mientras que el segundo factor fue el sexo de las aves. Al final del ensayo biológico, se sacrificaron 2 aves por repetición, de las cuales se extrajeron pechuga, pierna, muslo e hígado, se identificaron y fueron almacenadas en una cámara de congelación a una temperatura promedio de -20°C, hasta su análisis. El acondicionamiento para cada uno de los cortes e hígados, previo al análisis, consistió en molerlos y homogeneizarlos. La determinación del colesterol total (CT) se llevó a cabo siguiendo los procedimientos de la AOAC (1990), el grado de retención de cobre (RC) se determinó por el método de Fick *et al.* (1979) por medio de un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer 4000.

Cuadro 11. Dietas base para las fases de iniciación y finalización.

Ingredientes	Iniciación[†] (%)	Finalización[§] (%)
Sorgo	54.04	56.49
Pasta de soya	36.91	34.15
Aceite	4.59	5.51
DL-Metionina	0.25	0.09
Carbonato de calcio	1.35	1.41
Fosfato dicálcico	1.61	1.10
Premezcla de vitaminas*	0.10	0.10
Premezcla mineral	0.05	0.05
Pigmento	0.40	0.40
Sal	0.40	0.40
Cloruro de Colina	0.04	0.04
Arena ^ξ	0.27	0.27
Total	100	100
Análisis Calculado		
Energía metabolizable (MCal/kg)	3.0	3.1
Proteína (%)	21.0	20.0
Metionina (%)	0.56	0.40
Lisina (%)	1.11	1.04
Calcio (%)	1.00	0.90
Fósforo disponible (%)	0.45	0.35
Cobre (ppm)	14.01	13.61

[†] De 1 a 21 días; [§] De 22 a 42 días; Los niveles dietéticos de fuentes de Cu sustituyeron a la arena en la dieta; ^ξ La premezcla de minerales no contuvo Cu y estaba compuesta por 600 mg de Mg, 0.3% de K, 0.35 mg de I, 80 mg de Fe, 60 mg de Mn, 0.15 mg de Se y 40 mg de Zn. * La premezcla de vitaminas estaba compuesta por 3000 UI de Vit. A, 3000 UIP de Vit. D₃, 30 UI Vit. E, 2 mg Vit. K, 1.8 mg de Tiamina, 0.11 mg de Vit. B₁₂, 3.6 mg de Riboflavina, 0.55 mg de Ac. Fólico, 0.15 mg de Biotina, 10 mg de Pantotenato de Ca y 35 mg de Niacina.

Se considero un diseño completamente al azar, con arreglo factorial 8 x 2, con tres repeticiones. El modelo estadístico fue:

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + N_j + S_i * N_j + E_{ijk} \quad [1]$$

Donde, Y_{ijk} = valor de la variable respuesta; μ = media general; S_i = efecto del i-ésimo sexo; N_j = efecto del j-ésimo nivel de Cu; $S_i * N_j$ = interacción entre el i-ésimo sexo y el j-ésimo nivel de Cu y E_{ijk} = error experimental. Las medias para los efectos principales (nivel y sexo) se compararon con la prueba de Tukey ($P < 0.05$). El análisis estadístico se realizó con el procedimiento GLM del programa Statistical Analysis System (SAS, 2001).

Para el cálculo de NOBCT, se determinaron las tendencias de los niveles de Cu para CT, por medio de contrastes ortogonales. Dichas tendencias fueron consideradas para el análisis de regresión. Los modelos de regresión fueron:

$$Y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 X_j + E_{ijk} \quad [2]$$

$$Y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 X_j + \beta_3 X_j^2 + E_{ijk} \quad [3]$$

$$Y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 X_i + \beta_2 X_j + \beta_3 X_j^2 + \beta_4 X_j^3 + E_{ijk} \quad [4]$$

Donde, Y_{ijk} = variable dependiente, β_0 a β_4 = coeficientes estimados, X_i = sexo, X_j = nivel de Cu y E_{ijk} = error aleatorio. Los parámetros estimados se integraron a modelos econométricos para calcular el NOBCT.

El modelo econométrico usado para minimizar el CT fue:

$$\text{Minimizar CT} = f(\text{Cu, sexo}) \quad [5]$$

$$\text{Sujeto a } A_1 X_1 - \phi_1 \text{Cu} \geq Z_1; A_2 X_2 - \phi_2 \text{Cu} \geq Z_2.$$

$$\text{Con la condición de no negatividad } X_1 X_2 \geq 0.$$

Donde A_1 y A_2 es la matriz de aporte de nutrimentos (energía, proteína, metionina, lisina, calcio y fósforo) de los ingredientes en las dietas de iniciación (1 a 21 días) y finalización (22 a 42 días). X_1 y X_2 son los vectores de ingredientes usados en cada una de las dietas. ϕ_1 y ϕ_2 son los coeficientes del aporte total de Cu de la dieta. Cu es el nivel de cobre de la dieta. Z_1 y Z_2 son los requerimientos de iniciación y finalización de nutrimentos diferentes al Cu. El NOBCT fue calculado por medio del optimizador del programa Excel (Microsoft Excel, 2003).

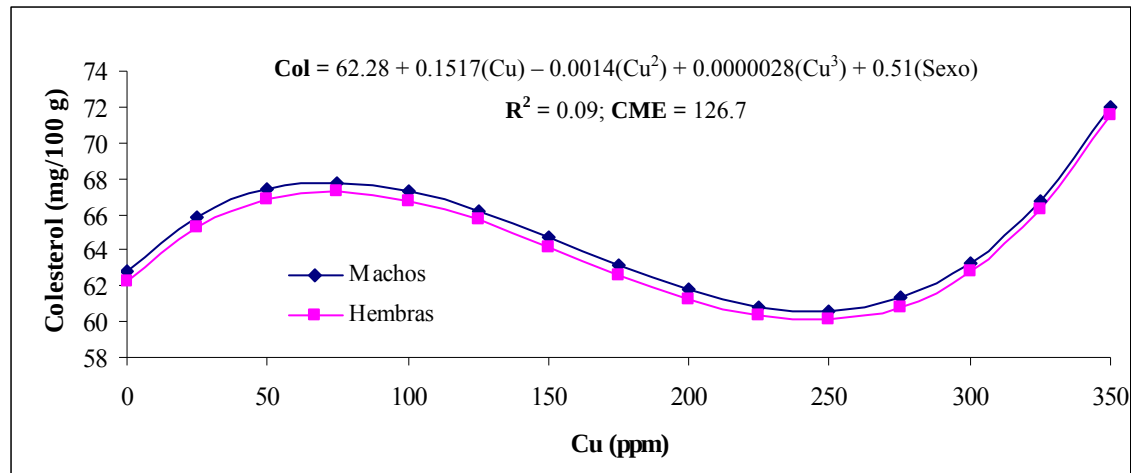
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Colesterol total

No hubo interacción entre los niveles de Cu y el sexo de las aves ($P>0.05$) para CT en pechuga, pierna y muslo, sin embargo para hígado existió interacción de niveles de Cu por el sexo del ave ($P<0.05$). El contenido de CT en pechuga mostró diferencias ($P<0.05$) debido a los niveles de Cu, sin embargo, para pierna y muslo no se encontraron diferencias ($P>0.05$). El sexo de las aves no influyó ($P>0.05$) (Cuadro 12). La disminución observada en pechuga, se manifestó con aproximadamente 200 ppm de Cu y probablemente se debió a que en hígado, la concentración de cobre (Freedman *et al.*, 1989) provocó que se incrementara la concentración de GSSG disminuyendo la actividad de la HMG-CoA reductasa (Gilbert, 1990) y con ello la síntesis de CT (Engle, 2001). No está claro por qué el efecto del Cu en cuanto a la reducción de CT solo se observó en pechuga y no en pierna y muslo, que contienen mayor cantidad de lípidos, aunque este hallazgo coincide con información publicada por De Moraes y Brainer (2001).

Los resultados obtenidos en pechuga concuerdan con los publicados por Pesti y Bakalli (1996) quienes encontraron que el CT disminuyó 40.2 y 37% en plasma sanguíneo y en pechuga, respectivamente; al suplementar 125 ó 250 ppm de Cu. Konjufca *et al.* (1997) al utilizar cuatro niveles de ajo en polvo (0, 1.5, 3 y 4.5%), dos de Cu (63 y 180 ppm) y sus combinaciones; encontraron que el contenido de CT disminuyó tanto por el ajo en polvo como por el Cu, en promedio un 20% para el plasma sanguíneo, 28% en hígado y 15% en pechuga. Premkumar *et al.* (2002) probaron combinaciones de Cu (0, 150, 250 ppm) y ajo en polvo (0, 0.5, 1%) y encontraron que el CT en suero sanguíneo disminuyó

32.7%, en pechuga 35.7% y en pierna 23.5%. Skrivan *et al.* (2000) encontraron que con 200 ppm de Cu el CT en la carne de pollo de engorda se redujo 25%. Sin embargo, existe información publicada que contrasta con los resultados obtenidos en el presente trabajo, De Moraes y Brainer (2001) suplementaron 0, 50, 100, 150 ó 200 ppm de Cu a pollos de engorda machos y hembras, y no encontraron diferencias significativas ($P>0.05$) en cuanto a contenido de CT en suero sanguíneo y en pechuga. El NOBCT para pechuga fue calculado en 245 ppm de Cu (Gráfica 14), el cual es superior a lo que menciona el NRC (1994) que es 8 ppm de Cu. El óptimo calculado concuerdan con algunos resultados publicados como el de Premkumar *et al.* (2002), los cuales mencionan que la suplementación de 250 ppm de Cu, reduce el contenido de CT en carne de pollo de engorda.



Gráfica 14. Colesterol total en pechuga de pollos de engorda

Cuadro 12. Colesterol total en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda.

Cu (ppm)	Pechuga (mg/100g)	Error estándar	Pierna (mg/100g)	Error estándar	Muslo (mg/100g)	Error estándar	Hígado (mg/100g)	Error estándar
0	62.41ab [†]	2.55	95.58a	2.52	93.16a	5.12	457.28ab	14.75
50	67.43ab	2.43	99.98a	3.46	89.11a	2.99	452.35ab	22.36
100	65.75ab	1.69	99.38a	3.03	97.80a	4.36	480.10ab	25.33
150	66.97ab	2.40	94.92a	2.96	95.70a	6.22	520.97a	29.09
200	58.49b	1.88	95.41a	2.54	87.90a	2.97	470.97ab	14.85
250	62.24ab	2.60	95.99a	4.87	87.72a	2.97	501.55ab	25.80
300	62.63ab	1.75	96.39a	3.66	88.88a	4.36	402.41b	47.17
350	71.66a	7.14	101.41a	3.91	97.86a	2.77	457.98ab	21.50
Sexo								
Machos	65.00a	1.13	97.68a	1.65	91.40a	2.25	478.92a	9.89
Hembras	64.53a	2.11	97.11a	1.72	93.23a	1.91	456.47a	16.93
Interacción	NS		NS		NS		*	
Tendencias[¶]	CuC		NS		CuC		CuQ	

[†]: Valores con diferente letra en una columna son diferentes (Tukey, P<0.05).

NS: No significativo.

*: Significativo (P<0.05).

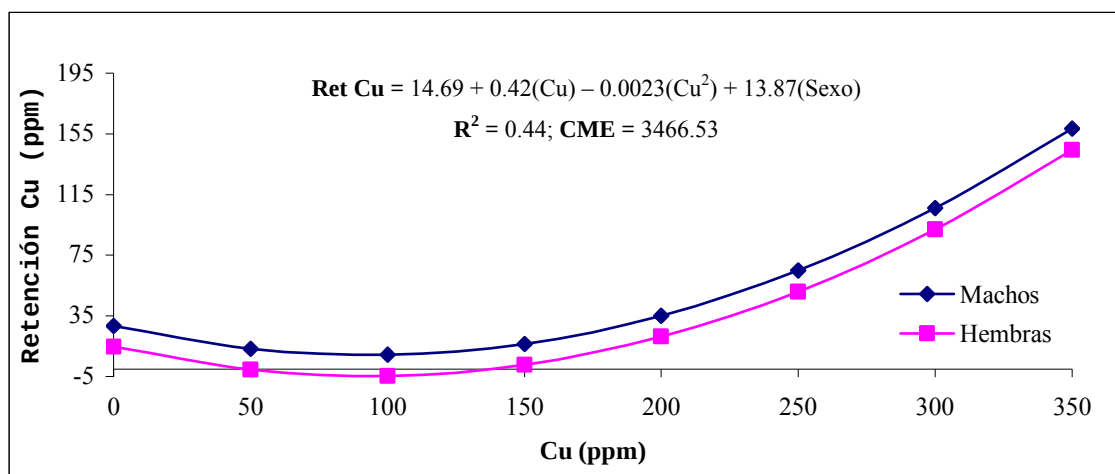
[¶]: Tendencias significativas (P<0.05) debidas al Cu: lineal (CuL), cuadrática (CuQ) y cúbica (CuC).

Retención de Cu

En cuanto a la retención de cobre (RC), no hubo ($P>0.05$) interacción entre niveles de Cu y el sexo de las aves. En muslo e hígado se encontraron diferencias significativas ($P<0.05$) debido a los niveles de Cu, más no ($P>0.05$) en pechuga y pierna (Cuadro 13). Pesti y Bakalli (1996) tampoco hallaron incrementos significativos de RC en pechuga y pierna de pollos de engorda suplementados con 125 ó 250 ppm de Cu. Ewing *et al.* (1998) mencionan que los niveles de cobre en plasma se incrementaron 35% y en hígado 26% de pollos de engorda suplementados con 63 ó 125 ppm de Cu. Chen *et al.* (1997) no encontraron diferencias ($P>0.05$) en RC tanto en la carne como en los riñones de pollos de engorda suplementados con 0, 50, 100, 250 ó 500 ppm de Cu, sin embargo hallaron que en el hígado la RC era significativa ($P<0.05$) a partir de las 100 ppm de Cu suplementario y llegaba a ser hasta 40 veces mayor que el control, con niveles de suplementación de 500 ppm de Cu.

En el presente estudio se encontró que la RC en hígado no es diferente ($P>0.05$) dentro de un rango de 0 a 250 ppm de Cu suplementario, pero a partir de las 300 ppm de Cu suplementario la RC se incrementa considerablemente ($P<0.05$). Los niveles de RC observados hasta las 250 ppm de Cu suplementado, son similares al rango normal reportado de contenido de cobre en hígado, que fluctúa de 3 a 15 ppm de cobre (Puls, 1988). Existen evidencias que coinciden con los resultados obtenidos en el presente estudio, como los datos publicados por Lin y Hsu (2000) que no encontraron diferencias ($P>0.05$) de RC en carne e hígado al suplementar 10, 50, 100, ó 150 ppm de Cu.

La tendencia observada en hígado, puede deberse a que el organismo animal trata de mantener la homeostasis, en este caso del cobre, y al aumentar considerablemente la cantidad de Cu consumida, el organismo no puede continuar manteniendo dicha homeostasis y con ello se incrementa la RC en hígado (Gráfica 15). El sexo de las aves no afectó ($P>0.05$) la RC en ninguno de los cortes e hígado a diferencia de lo publicado por Mohanna y Nys (1998) que hallaron que el sexo de las aves influye ($P<0.05$) la RC en los tejidos de los pollos de engorda.



Gráfica 15. Retención de cobre en hígado de pollo de engorda

Cuadro 13. Retención de cobre en pechuga, pierna, muslo e hígado de pollos de engorda.

Cu (ppm)	Pechuga Cu (ppm)	Error estándar	Pierna Cu ppm)	Error estándar	Muslo Cu ppm)	Error estándar	Hígado Cu (ppm)	Error estándar
0	1.957a [†]	0.350	3.123a	0.559	1.788ab	0.297	8.996b	0.679
50	2.517a	0.429	3.845a	0.532	1.632b	0.236	15.003b	1.985
100	2.339a	0.519	2.025a	0.419	1.409b	0.176	16.373b	2.949
150	2.083a	0.318	2.713a	0.437	2.697ab	0.422	13.340b	0.999
200	2.882a	0.616	3.258a	0.499	2.355ab	0.385	17.052b	0.963
250	1.921a	0.334	3.446a	0.596	1.522b	0.227	26.065b	5.954
300	2.948a	0.724	3.832a	0.647	3.046a	0.434	132.173a	31.060
350	3.263a	0.781	2.382a	0.320	2.174ab	0.340	144.514a	33.715
Sexo								
Machos	2.500a	0.282	2.796a	0.252	2.184a	0.192	54.979a	13.100
Hembras	2.460a	0.246	3.358a	0.267	1.938a	0.155	40.148a	9.246
Interacción	NS		NS		NS		NS	
Tendencias[¶]	NS		CuC		CuL		CuL, CuQ, CuC	

[†]: Valores con diferente letra en una columna son diferentes (Tukey, P<0.05).

NS: No significativo.

[¶]: Tendencias significativas (P<0.05) debidas al Cu: lineal (CuL), cuadrática (CuQ) y cúbica (CuC).

La implicación más pertinente de esta investigación es que la suplementación con Cu para disminuir el contenido de colesterol total en pechuga puede ser una alternativa viable, siempre y cuando se considere la retención de cobre en hígado, ya que puede impactar detrimentalmente la salud humana. El nivel de Cu a utilizar no deberá rebasar en ninguna circunstancia 250 ppm de Cu.

CONCLUSIONES

El cobre dietético modificó la composición lipídica de la pechuga, mas no de la pierna y muslo del pollo de engorda. La retención de cobre en pechuga y pierna del pollo de engorda no es alterada por la suplementación de cobre dietético, pero sí en muslo e hígado.

LITERATURA CITADA

- AOAC, 1990.** Oficial Methods of Análisis. Association of Oficial Analytical Chemists. 13th Ed. Washington, D.C. USA.
- Bakalli, R. I., G. M. Pesti, W. L. Ragland, and V. Konjufca. 1995.** Dietary copper in excess of nutritional requirement reduces plasma and breast muscle cholesterol in chickens. Poul. Sci. 74: 360-365.
- Chen, K. L., C. L. Chen, T. F. Lien, and Y. M. Horng. 1997.** Effects of dietary levels of copper on tissues residues and the blood chemistry of chicks. Taiwan Journal of Veterinary Medicine and Animal Husbandry. 67: 1, 39-44.
- De Moraes, S. C. D., and M. M. de A. Brainer. 2001.** High dietary copper levels on the performance and muscle cholesterol of broiler chicken. Scientia-Agricola. 58: 1, 1-5.
- Engle, T. E. 2001.** The role of trace minerals in immunity and lipid metabolism in cattle. En: Science and Technology in the Feed Industry. Proceedings of Alltech's Seventeenth Annual Symposium. Editado por T. P. Lyons y K. A. Jaques. Nottingham University Press. U. K. Pág. 267 – 283.
- Ewing, H. P., G. M. Pesti, R. I. Bakalli, and J. F. M. Menten. 1998.** Studies on the feeding of cupric sulfate pentahydrate, cupric citrate and cooper oxychloride to broiler chickens. Poult. Sci. 77. 445 – 448.
- Fick, K. A., L. R. McDowell, P. H. Miles, N. S. Wilkinson, J. D. Funk, J. H. Conrad, and R. Valdivia. 1979** Métodos de análisis de minerales para tejidos de plantas y animales. Gainesville, Fla:Universidad de Florida.

- Freedman, J. H., M. R. Ciriolo, and J. Peisach. 1989.** The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *J. Biol. Chem.* 264: 5598-5605.
- Gilbert, H. F. 1990.** Molecular and cellular aspects of thio-disulfide exchange. *Adv. Enzymol.* 63: 69-172.
- Gilbert, H. F., and M. D. Stewart. 1981.** Inactivation of hidroxymethylglutaryl-CoA reductase from yeast by coenzyme A disulfide. *J. Biol. Chem.* 256: 1782-1785.
- Ho, S. K., and J. I. Elliot. 1974.** Fatty acid composition of porcine depot fat as related to the effect of supplemental dietary copper on the specific activities of fatty acid desaturase systems. *Can. J. Anim. Sci.* 54: 23-28.
- Hoda, A. A., and M. H. Maha. 1995.** Potency of copper as growth promoter in broiler chickens. *Veterinary Medical Journal Giza* 43: 1, 77-85; 26 ref.
- Kim, S., P. Y. Chao, and G. D. Allen. 1992.** Inhibition of elevated hepatic glutathione abolished copper deficiency cholesterolemia. *FASEB J.* 6. 2467 – 2471.
- Konjufca, V. H., G. M. Pesti, and R. I. Bakalli. 1997.** Modulation of Cholesterol Levels in Broiler Meat by Dietary Garlic and Copper. *Poul. Science* 76:1264–1271.
- Lin, Y. F., and A. L. Hsu. 2000.** Effects of copper and zinc supplementation on growth performance, tissue accumulation and residues in excreta of broiler chicken. *Journal of the Chinese Society of Animal Science.* 29: 2, 117-124.
- Microsoft Excel. 2003.** Microsoft Corporation, Redmond, WA.
- Mohanna, C., and Y. Nys. 1998.** Influence of age, sex and cross on body concentrations of trace elements (zinc, iron, copper and manganese) in chickens. *Br. Poult. Sci.* 39: 4, 536-543.

- National Research Council. 1994.** Nutrient Requirements of Poultry. Ninth Revised Edition. National Academy Press. Washington, D.C. USA. 155p.
- Pesti, G. M., and R. I. Bakalli. 1996.** Studies on the feeding of cupric sulfate pentahydrate and cupric citrate to broiler chickens. Poult. Sci. 75. 1086 – 1091.
- Premkumar, K., R. Amutha, P. Saminathan, and K. Viswanathan. 2002.** Effect of supplementation of copper and garlic on blood and meat cholesterol in broilers. Indian Journal of Poult. Science. 37: 3, 252-257.
- Puls, R. 1988.** Mineral levels in animal health. Diagnostic data. Sherpa International. British Columbia, Canada. 152 pp.
- Roitelman, J., and I. Schechter. 1984.** Regulation of rat liver 3-hydroxy-3methylglutaryl CoA reductase. J. Biol. Chem. 259: 870-877.
- SAS. 2001. SAS/STAT User's Guide.** Cary NC, USA: SAS Inst Inc.
- Skrivan, M., V. Skrivanova, M. Marounek, E. Tumova, and J. Wolf. 2000.** Influence of dietary fat source and copper supplementation on broiler performance, fatty acid profile of meat and depot fat, and on cholesterol content in meat. Bri. Poult. Sci. 41: 608-614.
- Thompson, E. H., C. E. Allen, and R. J., Meade. 1973.** Influence of copper on stearic acid desaturation and fatty acid composition in the pig. J. Anim. Sci. 36: 868-873.
- Ziegler, D. M. 1985.** Role of reversible oxidation-reduction of enzyme tili-disulfides in metabolic regulation. Annu. Rev. Biochem. 54: 305-329.

CAPÍTULO V

5.1 Literatura General

- Ankari, A. (Al), H. Najib, and A. Al Hozab. 1998.** Yolk and serum cholesterol and production traits, as affected by incorporating a supraoptimal amount of copper in the diet of the leghorn hen. *Br. Poult. Sci.* 39: 393 – 397.
- Aoyagi, S., and D. H. Baker. 1993.** Bioavailability of copper in analytical grade and feed grade inorganic copper sources when fed to provide copper at levels below the chick requirement. *Poult. Sci.* 72 : 1075 – 1083.
- Bakalli, R. I., G. M. Pesti, W. L. Ragland, and V. H. Konjufca, 1995.** Dietary copper in excess of nutritional requirement reduces plasma and breast muscle cholesterol of chickens. *Poultry Science* 74: 360-365.
- Baker, D.H., J. Odle, M. A. Frank, and T.M. Wieland. 1991.** Bioavailability of copper in cupric oxide, cuprous oxide and in a copper-lysine complex. *Poultry Sci.* 70:177.
- Berger, L. L. 1993.** Effective copper nutrition for farm animals. University of Illinois. Salt Institute. 700 North Fairfax Street Fairfax Plaza, Suite 600 Alexandria, VA 22314-2040. 4 pp.
- Bohinski, R. C. 1991.** *Bioquímica*. Ed. Addison Wesley Iberoamericana. México, D. F. 739 pp.
- Bordas, E., and Gabor, S. 1982.** *Rev. Roumaine Biochem.* 19, 1, 3 – 7.
- Burch, R. E., H. K. J. Hahn, and J. F. Sullivan. 1975.** Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin. Chem.* 21:501.
- Chen, K. L., C. L. Chen, T. F. Lien, and Y. M. Horng. 1997.** Effects of dietary levels

of copper on tissues residues and the blood chemistry of chicks. Taiwan Journal of Veterinary Medicine and Animal Husbandry. 67: 1, 39-44.

Church, B.C. y W.G. Pond. 1977. Bases científicas para la nutrición y alimentación de los animales domésticos. Ed. Acribia. Zaragoza, España

Church, D.C., and W.G. Pond. 1988. Basic Animal Nutrition and Feeding. 3rd Edition. Published by John Wiley and Sons, New York, NY. pp. 196-199.

Chuttani, H. R. 1965. Acute copper sulphate poisoning. Am. J. Med. 39:849.

Conn, E. E. y P. K. Stumpf. 1996. Bioquímica Fundamental. Ed. Limusa. México, D. F. 736 pp.

Cotton, F. A., and Wilkinson, G. 1972. Advanced inorganic chemistry. 3a Edición. Wiley-Interscience. Toronto, Canadá

Cromwell, G.L., T.S. Stahly, and H.J. Monegue. 1989. Effects of sources and level of copper on performance and liver copper stores in weanling pigs. J. Anim. Sci. 67:2996.

Cuca, G. J. M., E. Ávila G. y A. Pró M. 1996. Alimentación de las aves. 8ª Edición. Universidad Autónoma Chapingo. Chapingo, México. 154 pp.

Davis, G. K., and W. Mertz. 1987. Copper. En: Trace elements in human and animal nutrition. Vol. 1. 5ª Edición. Walter Mertz (Ed.). Academic Press Inc. San Diego California, USA. Pág. 301 – 364.

Engle, T. E. 2001. The role of trace minerals in immunity and lipid metabolism in cattle. En: Science and Technology in the Feed Industry. Proceedings of Alltech's Seventeenth Annual Symposium. Editado por T. P. Lyons y K. A. Jaques. Nottingham University Press. U. K. Pág. 267 – 283.

- Evans, G. W. 1973.** Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol. Rev.* 53, 535-570.
- Ewing, H. P., G. M. Pesti, R. I. Bakalli, and J. F. M. Menten. 1998.** Studies on the feeding of cupric sulfate pentahydrate, cupric citrate and copper oxychloride to broiler chickens. *Poult. Sci.* 77. 445 – 448.
- Fields, M., R. J. Ferreti, J. C. Jr. Smith, and S. Reiser. 1983.** *J. Nutr.* 113, 1335-1345.
- Fields, M., R. J. Ferreti, J. C. Jr. Smith, and S. Reiser. 1984.** The interaction of type of dietary carbohydrates with copper deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 39, 289-295.
- Fisher, D., A. P. Laurensen-Jones, K. L. J. Hill, and W. S. Hardy. 1973.** The effect of copper sulphate on performance and the structure of gizzard in broilers. *Bri. Poult. Sci.* 14. 55 – 68.
- Freedman, J. H., M. R. Ciriolo, and J. Peisach. 1989.** The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *J. Biol. Chem.* 264: 5598-5605.
- Funk, M. A., and D. H. Baker. 1991.** Toxicity and tissue accumulation of copper in chick fed casein and soy based diets. *J. Anim. Sci.* 69. 4505 – 11.
- Gallardo, N. J. L., L. Villamar A., A. Castillo, M., H. Guzmán, V. 2003.** Situación actual y perspectiva de la producción de carne de pollo en México 2003. SAGARPA. México, D. F. 24 pp.
- Ganong, W. F. 1996.** Fisiología médica. 15^a Edición. Ed. El Manual Moderno S. A. de C. V. México, D. F. 962 pp.
- Gilbert, H. F. 1990.** Molecular and cellular aspects of thio-disulfide exchange. *Adv. Enzymol.* 63: 69-172.
- Gilbert, H. F., and M. D. Stewart. 1981.** Inactivation of hidroxymethylglutaryl-CoA

- reductase from yeast by coenzyme A disulfide. J. Biol. Chem. 256: 1782-1785.
- Harvey, P. W., and K. G. D. Allen. 1981.** J. Nutr. 111, 1855-1858.
- Hemken, R.W., T.W. Clark, and Z. Du. 1993.** Copper: Its Role in Animal Nutrition. In: T. Lyons (Ed.) Biotechnology in the Feed Industry. pp 35-39. Altech Technical Publications, Nicholasville, KY.
- Hidiroglou, M., M. Ivan, and L.R. McDowell. 1990.** Metabolismo y estado del cobre en el ganado bovino. XVI Congreso Mundial de Buiatria. 13 - 17 de Agosto. Salvador, Bahía, Brasil.
- Ho, S. K., and J. I. Elliot. 1974.** Fatty acid composition of porcine depot fat as related to the effect of supplemental dietary copper on the specific activities of fatty acid desaturase systems. Can. J. Anim. Sci. 54: 23-28.
- Institut National de la Recherche Agronomique. 2001.** Oligo-éléments croissance et santé du poulet de chair. INRA Prod. Anim. 14 : 171-180.
- Jacob, M. 1984.** Fed Proc. 43, 1051.
- Jensen, L. S. and D. V. Maurice. 1978.** Effect of methionine on copper induced growth depression and gizzard erosion in chicks. J. Nutr. 94. 147 – 150.
- Jensen, L. S., and D. V. Maurice. 1979.** Influence of sulfur amino acids on copper toxicity in chicks. J. Nutr. 109. 91 – 97.
- Keil, H. L., and V. E. Nelson, 1934.** The role of copper in carbohydrate metabolism. J. Biol. Chem. 106, 343-349.
- Kim, S., P. Y. Chao, and G. D. Allen. 1992.** Inhibition of elevated hepatic glutathione abolished copper deficiency cholesterolemia. FASEB J. 6. 2467 – 2471.
- Klevay, L. M. 1973.** Hypercholesterolemia in rats produced by an increase in the ratio

- of zinc to copper ingested. *Am. J. Clin. Nutr.* 26, 1060-1068.
- Klevay, L. M. 1976.** Hypercholesterolemia due to ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151, 579-582.
- Klevay, L. M. 1977.** Hypocholesterolemia due to sodium phytate. *Nutr. Rep. Int.* 15, 587-595.
- Klevay, L. M. 1980.** Hyperuricemia in rats due to copper deficiency. *Nutr. Rep. Int.* 22, 617-621.
- Klevay, L. M. 1982a.** An increase in glycosylated hemoglobin in rats deficient in copper. *Nutr. Rep. Int.* 26, 329-334.
- Klevay, L. M. 1982b.** Metabolic interactions among cholesterol, cholic acid and copper. *Nutr. Rep. Int.* 26, 405-414.
- Klevay, L. M. 1983.** Hypocholesterolemia due to sodium phytate. *Drug-Nutrient Interactions* 2, 131-137.
- Klevay, L. M. 1984.** In *metabolism of Trace Metals in Man*, (O. W. Rennert and W. Y. Chan, eds.), CRC Press, Boca Raton, FL, 129-157.
- Klevay, L. M. 1987.** Dietary Copper: A powerful determinant of cholesterolemia. *Medical Hypothesis* 24, 111-119.
- Klevay, L. M., and K. E. Viestenz. 1981.** Abnormal electrocardiograms in rats deficient in copper. *Am. J. Physiol.* 240, H185-H189.
- Konjufca, V. H., G. M. Pesti, and R. I. Bakalli. 1997.** Modulation of Cholesterol Levels in Broiler Meat by Dietary Garlic and Copper. *Poultry Sci.* 76:1264–1271.
- Ledoux, D. R., R. D. Miles, C. B. Ammerman, and R. H. Harms. 1987a.** Interaction

of dietary nutrient concentration and supplemental copper on chick performance and tissue copper concentration. Poult. Sci. 66. 1379 – 1384.

Ledoux, D.R., C. B. Ammerman, and R.D. Miles. 1987b. Biological availability of copper sources for broiler chicks. Poultry Sci. 66(Suppl. 1):24 (Abstr.)

Lehninger, A. L., Nelson D. L. y Cox, M. M. 1993. Principios de bioquímica. Ediciones Omega, S. A. Barcelona, España. 1013 pp.

Lei, K. Y. 1977. Nutr. Rept. Int. 15, 597-605.

Lepine, L. E. 1975. El cobre y la salud humana. El instalador.

Linder, M.C. 1991. Biochemistry of Copper. Plenum Press. New York, NY.

Martínez, E. P. y L. Y. Domínguez. S. 2002. Retención del cobre dietético en la carne e hígado del pollo de engorda. Tesis Profesional. Depto. De Zootecnia. UACH. Chapingo, Edo. De México. 52 p.

Maynard, L. A., J. K. Loosli, H. F. Hintza, and R. G. Warner. 1983. Nutrición animal. 7ª Edición. Edit. McGraw-Hill. México, D. F. 640 pp.

McDonald, P., R. A. Edwards, and J. F. D. Greenhalgh. 1988. Nutrición animal. Edit. Acribia, S. A. Zaragoza, España. 571 pp.

McDowell, L. R. 1992. Copper and molybdenum. En: Minerals in animals and humans nutrition. Edit T. J. Cunha. Academic Press. California. USA. Pág. 176 – 204.

Miles, R. D., C. B. Ammerman, P. R. Henry, and S. F. O' Keffe. 1994. The influence of high dietary supplementation from two feed grade inorganic sources on broiler performance tissue copper accumulation and dietary prooxidant activity. Poult. Sci. 73 (suppl. 1): 342.

Miles, R. D., S. F. Keefe, P. R. Henry, C. B. Ammerman, and X. G. Luo. 1998. The

effect of dietary supplementation with copper sulfate or tribasic copper chloride on broiler performance, relative copper bioavailability and dietary prooxidant activity. Poult. Sci. 77. 416 – 425.

Milne, D. B., S. T. Omaye, and W. H. Jr. Amos. 1981. Effect of ascorbic acid on copper and cholesterol in adult cynomolgus monkeys fed a diet marginal in copper. Am. J. Clin. Nutr. 34, 2389-2393.

National Academy of Sciences. 1977. Drinking water and health. Vol. 1. National Academy Press. Washington, D. C., U.S.A.

National Academy of Sciences. 2003. Dietary reference intakes for: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press. Washington, D. C., U.S.A. 797 pp.

NHN. 1998. Copper. <http://www.naturalhealthnotebook.com/Minerals/Copper.htm> (Septiembre de 2004).

Nielsen, F. H., T. J. Zimmerman, and T. R. Shuler. 1982. Interactions among nickel, copper and iron in rats. Biol. Trace Elem. Res. 4, 125-143.

National Research Council. 1994. Nutrient Requirements of Poultry. Ninth Revised Edition. National Academy Press. Washington, D.C. USA. 155p.

O'Dell, B. L. 1981. Workshop in Trace Elements in New Zealand. En: Proceedings of the New Zealand. Dunedin. University of Otago. 157-164.

O'Leary, V. J., V. M. Darley-USmar, L. J. Rusell, and D. Stone. 1992. Pro-oxidant effects of lipoxygenase-derived peroxidases on the copper-initiated oxidation of low-density lipoproteins. Biochem. J. Mar. 15; 282 (Pt 3): 631-4.

- O'Dell, B. L., and R. A. Sunde. 1997.** Handbook of nutritionally essential mineral elements. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. 692 pp.
- Pesti, G. M., and R. I. Bakalli, 1996.** Studies on the feeding of cupric sulfate pentahydrate and cupric citrate to broiler chickens. Poult. Sci. 75. 1086 – 1091.
- Reiser, S., R. J. Ferretti, M. Fields, and J. C., Jr. Smith. 1983.** Roles of dietary fructose in the enhancement of mortality and biochemical changes associated with copper deficiency in rats. Am. J. Clin. Nutr. 38, 214-222.
- Robbins, K. R., and D. H. Baker. 1980.** Effect of high level copper feeding on the sulfur amino acids needs of chicks fed corn soybean meal and purified crystalline amino acid diets. Poult. Sci. 59. 1099 – 1108.
- Roitelman, J., and I. Schechter. 1984.** Regulation of rat liver 3-hidroxy-3methylglutaryl CoA reductase. J. Biol. Chem. 259: 870-877.
- Romasz, R. S., E. A. Lemmo, and J. L. Evans. 1977.** In Trace Substances in Enviromental Health II, (Hemphill, D. D., ed.), Univ. of Missouri Press, Columbia, M. O. 289-296.
- Rosa, D. E. y G. A. Mattioli. 2002.** Metabolismo y deficiencia de cobre en los bovinos. Analecta Veterinaria. 22. 1:7 – 16.
- Shimada, S. A. 1983.** Fundamentos de nutrición animal comparativa. Consultores en producción animal. México, D.F. 373 p.
- Shivanandappa, T., Krishnakumari, and S. K. Majumber. 1983.** Testicular atrophy in gallus domesticus fed acute doses of copper fungicides. Poult. Sci. 62. 404 – 408.
- Smith, M. S. 1969.** Responses of chicks to dietary supplements of copper sulphate. Br.

- Poult. Sci. 10. 97 – 108.
- SSA. 2001a.** Programa de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial. Secretaría de Salud. México, D. F. 59 pp.
- SSA. 2001b.** Salud: México 2001. Secretaría de Salud. México, D. F. 173 pp.
- Stiff, M. J. 1971.** The chemical states of copper in polluted fresh water and scheme of analysis for differentiating them. Water Res. 5: 585.
- Stryer, L. 1995.** Bioquímica. Ed. Reverté. México, D. F. 2 Vol. 3072 pp.
- Thompson, E. H., C. E. Allen, and R. J., Meade. 1973.** Influence of copper on stearic acid desaturation and fatty acid composition in the pig. J. Anim. Sci. 36: 868-873.
- U. S. Environmental Protection Agency. 1980.** Ambient water quality for copper. Publ. No. PB81-117475, Office of Water Regulations and Standards, Criteria and Standards Division. Washington, DC.
- UNA. 2004.** Compendio de Indicadores Económicos del Sector Avícola 2003 – 2004. Unión nacional de Avicultores. Dirección de Estudios Económicos. México, D.F.
- Underwood, E. J. 1977.** Trace elements in human and animal nutrition. 4^a Edition. Academic Press. New York, U. S. A. 545 p.
- Underwood, E. J., and M. Somers. 1969.** Studies of zinc nutrition in sheep. The relation of zinc on growth testicular development and spermatogenesis in young rams. J. Agric. Res. 20: 889.
- Villar, T. G. 1974.** Vineyard sprayer's lung: clinical aspects. Am. Rev. Respir. Dis. 110:545.
- Wang, J. S., S. R. Rogers and G. M. Pesti. 1987.** Influence of choline and sulfate on

copper and toxicity and substitution of and antagonism between methionin and copper supplements to chick diets. Poult. Sci. 66. 1500 – 1507.

Williams, D. M., G. R. Lee, and G. E. Cartwright. 1973. Mitochondrial iron metabolism. Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol. 32: 924

Wood, G. E. 1975. Copper. In: Canadian Minerals Yearbook. Department of Energy, Mines and Resources. Ottawa, Canada.

World Health Organization. 1973. Trace elements in human nutrition; a report of WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 532. Geneva. P. 70.

Ziegler, D. M. 1985. Role of reversible oxidation-reduction of enzyme tilo-disulfides in metabolic regulation. Annu. Rev. Biochem. 54: 305-329.