

XVI

INTOXICACIÓN POR COBRE EN OVINOS

R. MAYER-VALOR, E. AGUILERA-TEJERO Y  
M. FERNÁNDEZ-GÓMEZ

*Departamento de Patología Clínica Veterinaria.  
Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba*



## **INTRODUCCIÓN**

Durante los últimos años, la intoxicación crónica por cobre en ovinos ha venido incidiendo con carácter enzoótico en numerosos rebaños andaluces y extremeños hasta el punto de convertirse en una afección de actualidad, acerca de la cual hemos sido consultados en reiteradas ocasiones. Nuestra aportación al diagnóstico de los casos investigados nos motivó a estudiar el tema en profundidad para presentarlo como ponencia en el IV Congreso de la Federación Mediterránea de Sanidad y Reproducción de Rumiantes.

Dado que se trata de un tema poco conocido en nuestro medio, he considerado oportuno presentarlo hoy aquí como tópico de esta conferencia.

## **DESCRIPCIÓN CLÍNICA**

Se conoce sobradamente que la intoxicación por cobre presentados modalidades clínicas bien diferenciadas: la aguda y la crónica (5,8,20,25,34).

La intoxicación aguda cursa con un cuadro eminentemente digestivo, cuyos síntomas comienzan poco después de la penetración del tóxico y consisten básicamente en diarrea y, eventualmente, vómitos. Las heces son muy líquidas y verdosas o verde azuladas, y el contenido de los vómitos muestra la misma coloración. Los animales enfermos presentan un dorso incurvado y abdomen recogido, intenso ptialismo, anorexia y poli-dipsia, obnubilación sensorial y signos evidentes de deshidratación, y no suelen sobrevivir más de 24 horas.

En aquellos casos en los que el proceso se prolonga varios días, puede apreciarse hemoglobinuria e ictericia intensa (8,25). La necropsia pone de

manifiesto una gastroenteritis aguda localizada preferentemente en abomaso, que suele aparecer ulcerado y con un contenido hemorrágico.

La intoxicación crónica, que es la que nosotros hemos estudiado, consiste en una anemia hemolítica aguda o sobreaguda, con muertes súbitas, y con hemoglobinuria e ictericia, de ahí el nombre de "icterohemoglobinuria" que se le asignaba antes de que se conociera su etiología (24). Los animales afectados presentan intenso abatimiento, absoluta anorexia y debilidad extrema que, junto con la emisión de orina de color pardusco y el tinte amarillento de piel, mucosas accesibles e incluso de las pezuñas si son depigmentadas, constituyen los síntomas principales de la enfermedad.

La morbilidad al comienzo suele ser próxima al 5% del colectivo, pero puede alcanzar caracteres alarmantes si no se adoptan las medidas oportunas. La mortalidad es prácticamente del 100% de los enfermos, que no suelen sobrevivir más de 48 horas, si bien, algunos resisten hasta 15 días, y otros muy escasos logran recuperarse de forma transitoria o definitiva (36,37).

A la necropsia, llama la atención el tinte icterico generalizado, la esplenomegalia y, sobre todo, el aspecto de los riñones, que aparecen tumefactos, friables y de color muy oscuro. El hígado, de color anaranjado y con el retículo lobulillar marcado; presenta tamaño y consistencia variables, que van de ligera hepatomegalia y friabilidad, hasta reducción del volumen y aumento de la consistencia. La vejiga urinaria suele aparecer repleta y con un contenido de color pardusco (19,25).

## ETIOPATOGENIA

La intoxicación aguda tiene un carácter accidental o iatrogénico, y se relaciona con la ingestión de pastos o forrajes muy contaminados por plaguicidas o molusquicidas cupríferos o con la utilización terapéutica de compuestos de cobre en el tratamiento del pederio. La sobredosificación de compuestos de este metal en el control de helmintiasis o en el tratamiento de estados carenciales del mismo puede instituirse, igualmente, en responsable del trastorno (5,8,20).

La dosis de sulfato de cobre capaz de provocar en la oveja la intoxicación aguda es de 20-110 mg/Kg. de peso corporal (25), muy inferior a la que requieren otras especies animales (8,34,38). La toxicidad se relaciona con la acción corrosiva de los compuestos de cobre sobre la mucosa diges-

tiva, que se traduce en gastroenteritis hemorrágica aguda, responsable de los síntomas que la caracterizan. El cloruro y el acetato son más tóxicos que el sulfato.

La intoxicación crónica tiene una etiopatogenia compleja y con aspectos aún confusos. La crisis hemolítica, con la que clínicamente debuta, se debe a un brusco aumento de la cupremia, resultante de la masiva liberación a sangre de cobre acumulado en exceso en el hígado por el consumo continuo o discontinuo de alimentos de composición inadecuada durante largos períodos de tiempo (2,4,9,10,26). La duración de dichos períodos acumulativos es muy variable, desde varias semanas a varios años, en dependencia con la nocividad de los alimentos ingeridos.

De entre los animales de renta, los ovinos son los más susceptibles a este proceso, especialmente los pertenecientes a algunas razas inglesas, como la *Sufolk*, sobre todo si se trata de animales jóvenes en crecimiento que muestran una mayor capacidad de absorción del cobre alimentario. Por otra parte, la ausencia de protozoos ruminales parece aumentar la sensibilidad al trastorno (23).

Dada la mayor susceptibilidad de los ovinos, en comparación con otras especies animales al padecimiento de esta enfermedad, se piensa que tiene una base constitucional, y que consiste en esencia en un fracaso en la homeostasis hepática del cobre, concretamente, en la incapacidad del hígado de eliminar el cobre acumulado a través de la bilis que constituye la principal vía excretora de este metal.

De ahí que se la haya emparentado con una enfermedad hereditaria del hombre, la degeneración hepatolenticular o enfermedad de Wilson, de carácter autosómico recesivo, que se debe al acúmulo excesivo de cobre en hígado y SNC (24). Aumenta el parecido entre ambas enfermedades el hecho de que también se hayan detectado en ovejas intoxicadas lesiones degenerativas en mesencéfalo, protuberancia y cerebelo (11).

Se ha reportado, además, que perros Bedlington Terriers padecen -con carácter familiar al parecer- un proceso similar, responsable de una hepatitis crónica activa que termina en cirrosis hepática (24).

Prescindiendo de los fenómenos que determinan el acúmulo de cobre en hígado, el resto de la patogenia de la intoxicación crónica por cobre en ovinos es de fácil comprensión. Cuando el cobre almacenado en el hígado alcanza un nivel crítico, en torno a 800-900 ppm de tejido fresco, como consecuencia de cualquier situación de estrés (transporte, caminatas, frío,

ayuno, etc.), se rompen masivamente los hepatocitos y lo liberan abruptamente a la sangre (5,8,20,25), haciendo aumentar muy considerablemente la cupremia (hipercupremia) y la actividad plasmática de enzimas hepáticas, tales como ALT, AST y LDH (37). La hipercupremia resultante, debida principalmente al aumento de la fracción soluble en ácido tricloroacético (1), es responsable de la hemólisis, por la acción deletérea del cobre sobre los hematies, consistente en: inhibición de la ATP-asa, superóxido dismutasa y enzimas glicolíticas; destrucción del glutatión; peroxidación lipídica de la membrana; formación de radicales peróxido con el oxígeno; y transformación de la hemoglobina en metahemoglobina (16,32,33). La hemoglobina liberada al plasma es, en parte, transformada en bilirrubina en el SRE y, el resto se elimina por la orina, lesionando a su paso los túbulos renales, lo que da lugar a una insuficiencia renal aguda que se traduce en uremia (37), y que agrava notoriamente el proceso.

Por otra parte, la hipoxia anémica resultante de la anemia aguda repercute muy negativamente sobre todos los tejidos, contribuyendo así al sensible deterioro general de los animales enfermos.

En todo caso, el cobre contenido en los alimentos es el principal responsable del proceso, pero existen además otros factores dietéticos de gran importancia etiológica por su implicación en el metabolismo del cobre.

El cobre, de símbolo Cu y peso atómico 63,54, ocupa del 290 lugar en la tabla periódica en el grupo de los metales y, en su forma iónica, se comporta como un catión mono (Cu<sup>+</sup>) y divalente (Cu<sup>2+</sup>). Se encuentra en la naturaleza, tanto en forma elemental, como en compuestos diversos. Tiene gran afinidad por el azufre, especialmente por el ión sulfuro y en su forma divalente se comporta como un enérgico oxidante.

Por tanto, su concentración en las plantas fluctúa, en general, entre 8 y 11 ppm de sustancia seca, pero depende de numerosos factores, entre los que destacan la riqueza del suelo en cobre, la especie vegetal y el momento de su ciclo biológico, y también las condiciones medioambientales. La riqueza del terreno en cobre viene dada no sólo por sus caracteres geológicos, sino también por su proximidad a minas o instalaciones industriales de este metal y por el tipo de fertilizantes utilizados. En este sentido, se ha observado que el empleo de purines de cerdos aumenta de forma sustancial la concentración de cobre en el suelo (26).

En lo referente a la especie vegetal y momento de su ciclo biológico, se sabe que el contenido en cobre es mayor en las leguminosas que en las

gramíneas, y que disminuye en ambas, pero sobre todo en estas últimas, al avanzar el proceso de maduración (38).

Y, con relación a las condiciones medioambientales, se ha señalado que los climas cálidos y secos que resecan y recalientan la tierra hacen aumentar la concentración de cobre en las plantas, al tiempo que reducen su contenido en molibdeno (30). Presumiblemente, este fenómeno ha estado implicado en la alta incidencia de la enfermedad en rebaños andaluces y extremeños, dada la sequía padecida en años previos al 1996.

Por otra parte, la contaminación por plaguicidas cupríferos en huertos frutícolas puede aumentar sustancialmente el contenido en cobre de las plantas que crecen en ellos (31).

En los organismos animales, el contenido en cobre es muy escaso, alcanzando apenas 2ppm de homogeneizados frescos, pero su distribución no es uniforme. Así, referido al tejido fresco, las concentraciones normales en hígado y riñón se estiman en 100-150 y 10-15 ppm, respectivamente; y la cupremia normal oscila entre 0,2 y 1 mg/litro de sangre total o plasma (34). A pesar de su escasa concentración, el cobre desempeña en los organismos animales funciones de vital importancia, al estar integrado en enzimas de tipo oxidasa, tales como la citocromo oxidasa, amino oxidasas, superóxido dismutasa y ferroxidasa, entre otras (7,16).

El cobre contenido en la ingesta se absorbe principalmente en duodeno, tanto en forma de  $\text{Cu}^{++}$ , como de complejos aminoacídicos (AA-Cu). La absorción iónica se realiza a favor del gradiente de concentraciones.

La que tiene lugar como AA-Cu, que es la predominante, requiere del aporte energético de la ATP-asa. Dentro ya del enterocito, se fija a una proteína conocida como metalotioneína intestinal (MTI), rica en cisteína y, por tanto, en grupos sulfhidrilo, por los que el cobre tiene gran afinidad. Su paso a sangre portal también se realiza en forma iónica y como AA-Cu, para unirse a la albúmina (A-Cu), que es la encargada de transportarlo al hígado. Ingresa en el hepatocito como AA-Cu, para fijarse en él a una proteína similar a la enterocítica ya descrita, la metalotioneína hepática (MTH).

El hepatocito utiliza el cobre que recibe para reponer sus reservas, formar sus propias cuproenzimas y para la síntesis de ceruloplasmina, eliminando el sobrante con la bilis. Las reservas de cobre se localizan, en forma de gránulos gruesos, en los lisosomas, especialmente, en los pericanaliculares ricos en fosfatasa ácida (7,16).

Como ya hemos señalado, la absorción y dinámica del cobre en el organismo de los ovinos depende no sólo de la concentración de este metal en los alimentos, sino también de otros factores dietéticos, entre los que destacan el molibdeno, los sulfatos inorgánicos y venenos hepatotóxicos pirrolizidínicos.

El molibdeno reduce la disponibilidad del cobre, tanto a nivel intestinal como en el medio interno, formando con él moléculas complejas ( $2\text{Mo-O}_4\text{Cu. (HO)}_2\text{CU}$ ) no absorbibles ni utilizables en el metabolismo celular (6,13,14). De ahí, que la intoxicación crónica por cobre sea considerada por algunos autores como una carencia de molibdeno (8), ya que puede presentarse con dietas no excesivamente ricas en cobre, pero muy pobres en molibdeno, como ocurre en plantas jóvenes del género *Trifolium*, especialmente en el *T. Subterraneum* y *T. repens*, vinculados desde antiguo a la etiopatogenia de esta enfermedad.

En sentido contrario, se ha reportado que el consumo de pastos contaminados por molibdeno produce carencia de cobre en ovinos, vacunos y équidos(27). Los sulfatos inorgánicos transformados en iones sulfuro en el rumen por acción reductora de la micropoblación ruminal forman con el cobre sulfuro cúprico insoluble, que se elimina con las heces; de ahí, la carencia de cobre que se produce en rumiantes alimentados con coles, ricas en sulfuros (35).

Se ha observado, además, que el sulfato potásico administrado por vía oral a la oveja reduce la molibdenemia y eleva la molibdenuria y el contenido fecal en molibdeno (Dick, 1952, cit. por Underwood, 1981), con lo que, presumiblemente, aumenta la excreción fecal y urinaria del cobre.

Por otra parte, la existencia en la dieta de venenos pirrolizidínicos, contenidos en plantas de los géneros *Senecio*, *Echium* y *Heliotropium*, especialmente *H. europaeum* o "hierba verruguera", constituye de por sí causa de hepatopatía (18) que favorece el acúmulo de cobre en el hígado. Otros componentes de la dieta implicados son el hierro, el zinc y el cadmio. Todos ellos compiten con el cobre por los mismos puntos de absorción, y los dos últimos también lo hacen a nivel de las MTI y MTH.

Por tanto, déficits alimentarios de Fe y Zn predisponen al padecimiento de la enfermedad. El ácido ascórbico, en fin, también interviene en la homeostasis del cobre, interfiriendo su unión a los grupos sulfhidrilo de las metalotioneínas (15,16).

De acuerdo con lo señalado y atendiendo a las circunstancias dietéticas que la acompañan, se distinguen tres tipos de intoxicación crónica por cobre: simple, fitógena y hepatógena (5,25). La simple se relaciona con el consumo de raciones con un contenido en cobre igual o superior a 20 ppm de sustancia seca, siendo normales las concentraciones del resto de componentes presuntamente implicados.

La fitógena es, realmente, una intoxicación condicionada a una carencia de molibdeno y se produce cuando, siendo normal la concentración de cobre, la relación Cu/Mo en la dieta supera el valor 6/1, según algunos autores (34), o el 10/1, según otros (8).

La hepatógena, en fin, es una intoxicación secundaria a la hepatopatía resultante del consumo de plantas que contienen pirrolizidinas. No obstante, para que se desarrolle el proceso es necesario que la concentración de cobre en la ración sea relativamente alta (22), en cuyo caso, las pirrolizidinas potencian su acción tóxica.

En la alimentación de los rebaños enfermos estudiados por nosotros figuraba sistemáticamente harina de girasol con un alto contenido en cobre, de 25 a 35 ppm en las muestras analizadas, relacionado presumiblemente, con las elevadas temperaturas y la sequedad reinantes. En las zonas olivareras, el aprovechamiento del ramón procedente de la poda de olivos tratados con plaguicidas cupríferos, también ha podido influir en el desarrollo de la enfermedad, dado que la escasez de lluvias en años previos a 1996 permitió que dicho forraje llegase muy contaminado a los animales receptores.

Por otra parte, en algunas de las explotaciones, los animales disponían *ad libitum* de corrector vitamínico-mineral con una concentración de cobre de 100 ppm. Aunque no se ha cuantificado en ninguna muestra de pienso el molibdeno, estimamos que los casos estudiados por nosotros se encuadran en la llamada intoxicación crónica simple.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación aguda se basa en la sintomatología, especialmente en el tinte verdoso o verde azulado de las heces, así como en la abomasitis ulcerosa y hemorrágica apreciable a la necropsia. La determinación de cobre en contenido intestinal constituye un importante apoyo diagnóstico y permite diferenciarla de otras intoxicaciones agudas.

El diagnóstico de la intoxicación crónica una vez producida la crisis hemolítica no ofrece dificultades. La determinación de la cupremia en las primeras 24-48 horas de iniciado el proceso suministra información suficiente para distinguirla de otras enfermedades clínicamente parecidas, tales como hemoglobinemia bacilar, babesiosis, anaplasmosis y leptospirosis, entre otras (5,8,29). Por otra parte, el estudio necrópsico de los cadáveres y la determinación de cobre en hígado y riñón proporcionan, igualmente, datos de gran utilidad. Otros parámetros hematológicos y bioquímicos menos específicas, tales como valor hematócrito, recuento de hematíes, hemoglobina, bilirrubina, enzimas hepáticas, y concentración de urea en sangre son, igualmente, de utilidad diagnóstica.

El principal problema que, con criterio práctico, plantea esta enfermedad es la dificultad para el diagnóstico precoz, o sea, durante el período subclínico o acumulativo. Estudios experimentales al respecto señalan que los parámetros hematológicos y bioquímicos apenas se alteran hasta las 48-72 horas previas a la crisis hemolítica, con la excepción de la AST y la LDH que pueden mostrar niveles moderadamente altos desde la sexta o séptima semanas precedentes (37). Esta dificultad puede obviarse recurriendo a la biopsia hepática (12), para el estudio histológico y la determinación de cobre en la muestra obtenida.

Por su parte, la imagen histológica del hígado enfermo se caracteriza por degeneración vascular panlobulillar, abundancia de acúmulos granulares de pigmento pardusco en los hepatocitos y focos necróticos (5,19). La determinación de cobre, molibdeno y sulfatos inorgánicos en los alimentos que consume el rebaño suministra igualmente información de gran utilidad.

## TRATAMIENTO

En la intoxicación aguda el tratamiento consiste, principalmente, en luchar contra la deshidratación haciendo que los animales dispongan de agua abundante, recurriendo en casos extremos a fluidoterapia endovenosa. La administración oral de D-penicilamina (52 mg/Kg/ día), molibdato amónico (100 m/cabeza/día) y sulfato sódico anhidro (1g/cabeza/día) durante una semana, completan el tratamiento.

En la intoxicación crónica, los animales que ya han sufrido la crisis hemolítica responden mal al tratamiento que consiste, básicamente, en cambiar el pienso tóxico por otro en el que las concentraciones de co-

bre y molibdeno sean las adecuadas, y en administrar a todo el colectivo compuestos de molibdeno y sulfato sódico o potásico. Transfusiones sanguíneas y fluidoterapia endovenosa pueden estar indicadas en algunos casos.

Se aconseja administrar molibdato amónico y sulfato sódico anhidro por vía oral, en dosis de 50-500 mg y 1 g respectivamente por cabeza y día, durante tres semanas al menos (8).

Se ha ensayado experimentalmente el tetratiomolibdato amónico al 5% en solución salina estéril, por vía endovenosa, a la dosis de 1 ml (50 mg/cabeza) dos veces por semana, durante 10-12 semanas, con resultados muy esperanzadores (17,21). Este fármaco puede también utilizarse por vía oral a la dosis de 50-100 mg/cabeza, con el mismo protocolo terapéutico (34).

Otras posibles perspectivas terapéuticas, presumiblemente útiles, son los compuestos de hierro y de zinc y el ácido ascórbico, por sus implicaciones en el metabolismo del cobre ya comentadas, así como los corticoides, por su efecto colerético (16). Por otra parte, la administración de selenio y vitamina E, ensayada por algunos autores, no parece influir en el curso de la enfermedad (3).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ayiannidis, A et al., *Some Aspects of Chronic Copper Poisoning in Sheep*. J. Trace Elem. Electr. Health and Disease, 5:47-51 (1991).
2. Bires, J et al., *Mineral Profile of Serum from Copper Intoxication of Sheep from Industrial Emission*. Vet. Hum. Toxicol., 33:431-435 (1991).
3. Bires, J. et al., *Interaction Between Copper and Selenium in Sheep in the Course of Experimentally-produced Copper Intoxication*. Vet. Hum. Toxicol, 33:489-491 (1991).
4. Bires, J et al., *Natural and Experimental Copper Intoxication of Sheep*, Tierärztliche Umschau, 48:661 (1993).
5. Blood, DC., Henderson, J.A., Radostitis, O.M., *Medicina Veterinaria*. 6a ed. Interamericana, México (1986).
6. Botha, CJ et al., *Pharmacokinetics of Ammonium Tetrathiomolybdate Following Intravenous Administration in Sheep*. J. S. Afr. Veto Assoc., 66:6-10 (1995).
7. Brener, N.R., *Comparative Metabolism of Copper*. JAVMA, 190:654-658 (1987).
8. Buck, W.B., *Copper-Molybdenum in Howard, JL: Current veterinary Therapy. Food Animal Practice*, WB Saunders Co. Philadelphia (1981).

9. Chooi, KF et al., *Copper Toxicity in Sheep Fed Oil Palm By-Products*, Aust. Vet. J., 65:156-157 (1988).
10. Conanagh, NA., Judson, GJ., *Copper Oxide Powder as a Copper Supplement for Sheep*. J. Trace Elem. Electr. Health and Disease, 8:183-188 (1994).
11. Doherty, P.C. et al., *Spongy Changes in the Brains of Sheep Poisoned by Excess Dietary Copper*. Res. Veto Sci., 10:303-304 (1969).
12. Donald, G.E., Paul, D.R., Langlands, J.P., *Liver Biopsy as a Technique for Assessing Copper Status of Sheep*, Aust. Vet. J., 61:121-122 (1984).
13. Dowdy, R.P., Matrone, G., *Copper-molybdenum Interaction in the Sheep and Chicks*. J. Nutr., 95:191-196 (1968).
14. Dowdy, R.P., Matrone, G., *Copper-molybdenum Complex: Its Effects and Movement in the Piglet and Sheep*. J. Nutr., 95:197-201 (1968).
15. Evans, G.W., et al., *Ascorbic Acid Interaction with Metallothionein*, Biochem., Biophys., Res., Cornmun., 41:1244-1247 (1970).
16. Evans, G.W., *Copper Homeostasis in the Mammalian System*, Am. Physiol. Soc., 53:535-569 (1973).
17. Gooneratne, S.R., et al., *Effect of Tetrathiomolybdate Administration on the Excretion of Copper, Zinc, Iron and Molybdenum in Sheep Bile*. Br. Vet. J., 145:62-72 (1989).
18. Harris, D.I., Nowara, G., *The Characteristics and Causes of Sheep Losses in the Victorian Mallee*. Aust. Veto J., 72:331-340 (1995).
19. Hervás-Rodríguez, J. et al., *Estudio Lesional y Toxicológico en una Intoxicación Crónica por Cobre en Ovino Asociada al Consumo de Harina de Girasol*. XX Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia. Madrid, 25-27 septiembre (1995).
20. Hiepe, T.H., *Enfermedades de la Oveja*. Acribia. Zaragoza (1972).
21. Howell, J.Mc, Kumaratikale, J.S., *Effect of Intravenouslly Administered Tetrathiomolybdate on Plasma Copper Concentration of Copper-Loaded Sheep*. J. Comp. Pathol., 103:321-334 (1990).
22. Howell, J.Mc et al., *Experimental Copper and Heliotrope Intoxication in Sheep: Morphological Changes*. J. comp. Pathol., 105:49-74 (1991).
23. Ivans, M. et al., *Effects of Bentonite and Monensin on Selected Elements in Stomach and Liver of Fauna-free and Faunated Sheep*, J. Dairy Sci., 75:201-208 (1992).
24. Jones, T.C., Hunt, R.D., *Veterinary Pathology*, 5<sup>a</sup> ed. Lea and Febiger, Philadelphia (1983).
25. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., *Patología de los Animales Domésticos*, Labor, Barcelona (1973).
26. Kerr, L.A., McGavin, H.D., *Chronic Copper Poisoning in Sheep Grazing Pastures Fertilized with Swine Manure*, JAVMA, 198:99-101 (1991).

27. Landefoged, O., Sturu, S., *Copper Deficiency in Cattle, Sheep and Teras Caused by Excess Molibdenum from Fly Ash: a Case Report*, Vet. Hum. Toxicol., 37:63-65 (1995).
28. Peterson, J.E. et al., *Heliotropium Europaeum Poisoning of Sheep with Low Liver Copper Concentration and the Preventive Efficacy of Cobalt and Antimethanogen*. Aust. Veto J., 69:51-56 (1992).
29. Randhawa, S.S et al., *An Outbreak of Bacillary Hemoglobinuria in Sheep in India. Tropical. Animal Health and Production*, 27:31-36 (1995).
30. Reddy, G.D. et al., *Seasonal Changes in the Concentration of Copper, Molybdenum and Sulphur in Pastura Plants*, Austr. J. Exp. Agric. Anim. Husb., 21:491-503 (1981).
31. Ribeiro, L.A.O. et al., *Chronic Copper Poisoning in Sheep Grazed in an Apple Orchard*, Pesquisa Vet. Brasileira, 15:15-17 (1995).
32. Sansinanea, A.S. et al., *Antioxidant Capacity of Erythrocytes from Sheep Chronically Poisoned by Copper*. Nutr. Res., 13:891-899 (1993).
33. Sansinanea, A.S. et al., *Lipid-peroxidation in Erythrocyte-membranes of Sheep with Chronic Poisoning*, J.Clin. Biochem. and Nutr., 17:65-72 (1994).
34. Smith, B.P., *Large Animal Internal Medicine*, The CV Mosby Co, St. Louis (1990).
35. Taljaard, T.L., *Cabbage Poisoning in Ruminants*, J.S. Afr.Vet.Assoc., 64: 96-110 (1993).
36. Tood, J.R. et al., *Studies on Chronic Copper Poisoning: I. Toxicity of Copper Sulphate and Copper Acetate in Sheep*, Brit, Veto J., 118:482-491 (1962).
37. Teed, J.R., Thompson, R.H., *Studies on Chronic Copper Poisoning: II. Biochemical Studies on the Blood of Sheep During the Haemolytic Crisis*, Brit. Veto J., 119:161-173 (1963).
38. Underwood, E.J., *Los Minerales en la Alimentación del Ganado*, Acribia. Zaragoza (1981).

