

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

COBRE (Cu)

por

JM DE GANDARIAS, E SABINO, J. IRAZUSTA, P. F. SILVEIRA, CLARA SÁNCHEZ, D. HALLETT, L. CASIS.



BILBAO

MMII

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS: MONOGRAFÍAS

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



COBRE (Cu)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, J. IRAZUSTA, P. F. SILVEIRA, CLARA SÁNCHEZ, D. HALLETT, L. CASIS.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS DE INTERÉS

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

V. HOMEOSTASIS CELULAR DEL COBRE Y GENES ATP-7A Y ATP-7B

VI. HOMEOSTASIS GENERAL O GLOBAL DEL COBRE

A. *Absorción del cobre*: Criterio clásico sobre este asunto

A1. *Visión actual de la absorción del cobre*

B. *Metalotioneínas (MTs)*

VII. CIRCULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

VIII. EXCRECIÓN DEL COBRE

IX. FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS Y ENZIMAS QUE CONTIENEN COBRE (CUPROENZIMAS)

A. *Función antioxidante. Superóxido dismutasa (SOD)*

B. *Tirosinasa y formación de melanina*

C. *Dopamina beta-hidroxilasa*

D. *Monoaminoxidasas (MAO). Catabolismo de catecolaminas y serotonina*

E. *Ferroxidasa I o Ceruloplasmina y Ferroxidasa II*

F. *Citocromo c oxidasa y cadena respiratoria*

G. *Lisil oxidasa y tejido conjuntivo. Osteoporosis*

X. DEFICIENCIA DE COBRE EN HUMANOS

A. *Sistema inmunitario*

B. *Distonía idiopática*

C. *Síndrome de Menkes*

XI. DEFICIENCIA EN ANIMALES

XII. TOXICIDAD POR ACUMULACIÓN DE COBRE

A. Intoxicación aguda

B. Enfermedad de Wilson

XIII. TOXICIDAD POR COBRE EN LOS ANIMALES

A. Rumiantes

XIV. REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

I.— Introducción

El cobre, ampliamente distribuido en los reinos animal y vegetal, es un oligoelemento esencial para todos los seres vivos; un componente de numerosos enzimas (**metaloenzimas y cuproproteínas**) operantes en reacciones metabólicas oxidorreductoras, entre las que destaca la privilegiada actividad catalizadora de la **ceruloplasmina** o **ferroxidasa**, para la conversión del *hierro ferroso* (Fe^{2+}) en *hierro férrico* (Fe^{3+}); de esta forma, el cobre contribuye a la movilización del Fe^{3+} , al ser fijado en este estado por la **transferrina**, que lo trasporta (v. **HIERRO**, ap.s **VI-A** y **B**) tanto hasta los órganos de depósito como a la médula ósea donde se utiliza para la eritropoyesis y consecuente biosíntesis de hemoglobina (v. ap. **IX-E**). Por tanto, el cobre está crucialmente implicado en el metabolismo y utilización del hierro. Y también su rol en la producción energética, con la **citocromo c oxidasa** (ap. **IX-F**), enzima dependiente del cobre, generador de un gradiente bioeléctrico del que se sirven las mitocondrias para elaborar al final de la cadena respiratoria adenosintrifsfato (**ATP**), donador universal de energía en todos los organismos.

Otra metaloenzima trascendente que contiene cobre es la **lisil oxidasa** (v. ap. **IX-G**), esencial para el mantenimiento de la organización morfofuncional de **elastina** y **colágeno**, imprescindible para el despliegue por las paredes vasculares de la fuerza tensil característica de sus fibras elásticas, tras cuyo fallo pueden surgir **aneurismas**. Pero la **lisil oxidasa** coparticipa, además, en muchas otras actividades heterogéneas: transporte de electrones, respiración subcelular, funciones de **RNA** y **DNA**; biosíntesis de **noradrenalina**; inactivación de las **catecolaminas** (dopamina, noradrenalina y noradrenalina); efectos contra *especies reactivas de oxígeno* (**ROS**) o *radicales libres de oxígeno*, merced a la **superóxido dismutasa**, una metaloenzima mixta que contiene cobre (**Cu**) y zinc (**Zn**), designada internacionalmente como **CuZnSOD**, que en cooperación con la vitamina **C**, participa en la protección de la membrana de neuronas; y, especialmente, de eritrocitos, previniéndolo contra su ruptura y la consiguiente hemólisis. En la actualidad, Vozenin-Brotons et al (2001) han demostrado un efecto de la **CuZnSOD** frente a la **esclerodermia** o **fibrosis cutánea**, una afección

genética expresada por el factor fibrogénico de la **citokina TGB- beta 1** (v. ap. **IX- A**). El cobre se fija con el zinc a las **metalotioneínas (MTs)**, proteínas de reserva de estos metales (v. ap. **VI-B**), ejerciendo un efecto antitóxico frente al cadmio, plomo y otros metales pesados. Un apunte previo más enfila al cobre en su rol al servicio de la defensa inmunitaria del organismo (v. ap. **X-A**).

Entre la patología genética ya clásica más importante del cobre en la especie humana y con nuevas aportaciones de Harris (2000), destacan dos afecciones (aps. **IX-A y XII**): el **síndrome de Menkes**, por deficiencia de cobre en niños (aps. **V y IX-A**); y la **enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular** (aps. **V y XII**), por acúmulo cuantioso de cobre en **hígado** y **núcleo lenticular** del sistema nervioso de adolescentes y jóvenes.

Deficiencias no genéticas de cobre en la especie humana vienen observándose en pacientes sometidos a diálisis peritoneal y nutrición parenteral total (**NPT**), así como en niños prematuros nutridos con lácteos incompletos. Y por otra parte, se detectan acúmulos excesivos de cobre de causa no genética en hígado de pacientes con cirrosis y otras afecciones hepatobiliares diversas.

Una importante patología animal por deficiencia de cobre es la **ataxia endo-zoótica neonatal**, caracterizada por incoordinación muscular severa que afecta a crías de équidos y rumiantes (v. ap. **XI**).

II.— Datos de interés

El cobre (**Cu**) adopta dos formas: como ión cuproso **Cu⁺**; y como ión cúprico **Cu²⁺**

Peso atómico, **63,5 Da**; Número atómico, **29**

Isótopos estables: **⁶³Cu** y **⁶⁵Cu**; Isótopos de larga vida: **⁶⁷Cu (60 h)** y **⁶⁴Cu (12,9 h)**

mg x **1,57** = μ mol; μ mol x **63,5** = μ g.

Minerales antagonistas metabólicos del **Cu**: **Mo, Fe, Zn, Cd y Pb** (véase ap. **V**).

Minerales competidores en la absorción del **Cu**: **Mo, Fe, Zn, Ca, Cd y S**.

Contenido **de cobre** en plantas terrestres, **14 ppm**; en plantas marinas, **11 ppm**; peces y otros animales marinos, entre **4-50 ppm**, mayoritariamente en cefalópodos; en animales terrestres, **2-4 ppm**, mayoritariamente, en hígado.

El contenido en cobre del cuerpo humano oscila entre **90-130 mg/70 Kg** de peso (**1,4 y 2 mmol/Kg** de peso); **1,3-1,8 mg /Kg** de peso (**20-38,5 mcmol/Kg** de peso). Las mayores concentraciones de **Cu** se hallan en sistema nervioso central, hígado, miocardio y riñones.

III.— Fuentes en la naturaleza (Tabla 1)

Tabla 1.— Contenido en cobre por 100 g de porción comestible

Animales	mg	Vegetales	mg
Ostras	4,40	Nuez	2,25
Hígado(ternera)	2,82	Girasol(pepitas)	1,85
Calamar	1,89	Avellanas(secas)	1,53
Langosta	1,66	Almendras	1,10
Riñón (ternera)	0,68	Piñón	1,03
Cangrejo	0,66	Cacahuets tostados	0,67
Corazón, hígado de cerdo	0,63	Castañas	0,45
Pulpos	0,43	Cereales desayuno	0,44
Almejas	0,34	Coco	0,43
Gambas, seso de ternera	0,26	Ciruela seca	0,42
Lengua(ternera)	0,22	Soja en grano hervida	0,40
Anchoas	0,21	Uva pasa	0,36
Sardina de lata	0,18	Garbanzos hervidos	0,35
Bacalao seco	0,17	Pan integral	0,32
Lomo de cerdo	0,16	Higos secos	0,31
Butifarra, salchicha	0,14	Aceitunas	0,26
Arenque ahumado	0,13	Haba fresca cocida	0,25

Los requerimientos de **Cu** aumentan por incremento en la dieta de **Fe**, **Mo**, **Zn**, **Ca**, **Cd** y **S**, ya que dificultan la absorción del **Cu**.

La absorción del **Cu** resulta favorecida por las bajas concentraciones en los pastos o forrages de sus antagonistas **Mo** y **S**. En los forrages, la proporción de **Mo** debe ser inferior a un **25 %** de la del **Cu**.

IV.— Requerimientos dietéticos
(RDA: 1989)

Tabla 2.— **Requerimientos diarios de Cobre en humanos**

Grupos	Edad (años)	mg	mmol
Lactantes		0,6-0,7	9,6-11,2
Niños	1-5	0,7-1	11,2-16
	6-10	1-2	16-32
Adolescentes	11-18	1,5-2,5	24-40
Adultos	>18	1,5-3	24-48

En animales se recomienda la ingestión de cobre en partes por millón (ppm) o microgramos por gramo (mcg/g) respecto al peso de la dieta transcritas en la Tabla 3.

Tabla 3.— **Requerimientos de Cobre en animales**

Requerimientos en diversas especies	ppm (mg/g) de dieta ingerida	nmol/g
Équidos	10	160
Ganado vacuno	8	128
-- vacas lecheras	10	160
Ganado ovino	8-11	128-175
Aves (pollos, gallinas, pavos)	8	128
Ganado porcino	4-6	64-96
Roedores (rata, ratón)	4-5	64-80

Datos basados en las series de NRC Nutrient Requirements (1989)

V.— Homeostasis celular del cobre y genes ATP-7A y ATP-7B

La homeostasis del **Cu** a nivel celular corre a cargo de una serie de proteínas y pequeños péptidos de membrana denominados *chaperonas* (Harris, **2000**). El cruce transmembrana del **Cu** es selectivo: cursa a través de canales que forman las proteínas de membrana por las que los iones **Cu** efectúan su entrada al citosol o su salida de las células, en procesos catalizados por **ATP-*asas***, que son enzimas codificadas, respectivamente por los genes, **ATP-7A** y **ATP-7B**, respectivamente. Por tanto, estas **ATP-*asas*** catalizan, respectivamente, el acceso del **Cu** al citosol de las células y la expulsión del **Cu** desde el citosol al medio pericelular.

Patológicamente, una mutación del gen **ATP-7A** afectará a la **ATP-*asa*** que cataliza la absorción del **Cu**, surgiendo, consecuentemente, una **deficiencia de cobre** (v. apartado. **X-A**, **síndrome de Menkes**); y al contrario, una mutación del gen **ATP-7B**, afectará a la **ATP-*asa*** que cataliza la salida del **Cu**, produciéndose consecuentemente, un excesivo acúmulo celular de **Cu** (v. ap. **XII-B**, **enfermedad de Wilson**). Huffman y O'Halloran (**2000**) han publicado un extraordinario trabajo sobre la energética del tráfico del cobre entre una *metalo-chaperona* y el transportador intracelular de cobre.

VI.— Homeostasis general o global del cobre

En la regulación homeostática general del cobre *influye, principalmente, el aparato digestivo, mediante los procesos de absorción intestinal y excreción fecal, sobre todo por este último* (v. aps. **III** y **VIII**).

A.- Absorción del cobre: Criterio clásico sobre este asunto

En humanos, el proceso se efectúa en intestino delgado, en duodeno principalmente, aunque mínimas proporciones de cobre también se absorben desde el estómago. La cuantía que se absorbe es muy variable, **15-60 %**, pues guarda relación inversa con su abundancia en la dieta y con el contenido de los depósitos de cobre del individuo. Esto indica que *en la homeostasis del cobre un factor muy influyente es la magnitud de su excreción fecal* (v. ap. **VIII**).

EL cobre se absorbe en proporciones poco cuantiosas en la mayoría de las especies animales; mínimas, en los rumiantes. La absorción es mayor en los ani-

males jóvenes (>15%), que en los adultos (<10%); la absorción máxima se efectúa en duodeno, salvo en ganado ovino que tiene lugar en intestino grueso.

La absorción del cobre en los animales guarda relación con su forma química, y la presencia en intestino de diversos agentes. El cobre se absorbe tanto al estado de ión cúprico **Cu²⁺** como asociado a diversos aminoácidos, especialmente en forma de complejos **Cu-histidina**, **Cu-metionina**, **Cu-cisteína**; y escasamente, como sales de cobre.

Favorecen la absorción de cobre los aminoácidos y proteínas; y asimismo, el escaso aporte de **Mg**, que repercute no sólo en un incremento en la absorción de cobre (**Cu**), sino también la de otros iones divalentes (**Fe**, **Zn**, **Ca**, **Mn**), como han comprobado Planells y cols (2000) por experimentación en ratas.

En cambio, restringen significativamente la absorción de **Cu** diversas sustancias: fitatos, yema de huevo y consumo excesivo de azúcar. Y análogamente, actúan las altas proporciones de metales competidores: **Mo**, **Zn**, **Fe**, **Ca**, **Cd**, **Hg** y **S** (v. ap. II). El aporte elevado de molibdeno (**Mo**) menoscaba la absorción del **Cu**, ya que éste resulta expulsado copiosamente por vía fecal (v. ap. VIII). Por ello, el **Mo** constituye el mayor rival de **Cu**: basta que la proporción del contenido de **Mo** en la dieta alcance tan solo un 25 % de la del **Cu** para que éste sea evacuado por las heces fecales. Tal circunstancia puede resultar especialmente crítica en ganadería, ya que los terrenos ricos en molibdeno representan un riesgo para el ganado que se alimenta con productos de esta procedencia. Y asimismo, una elevada ingesta de zinc (**Zn**) restringe notablemente la absorción de **Cu** (v. ap. VI-B).

En la absorción del **Cu** ingerido, también influye negativamente el propio cobre endógeno segregado por el intestino. Igualmente, pueden restringir significativamente la absorción del cobre las dosis elevadas de ácido ascórbico (vit. C). Atención a esta circunstancia, pues hay muchas personas que ingieren diariamente megadosis de 1 g o más de esta vitamina.

A-1. Visión actual de la absorción del cobre

Respecto al transporte del **Cu** y de otros metales divalentes (v. **HIERRO**, ap. VI-B) hay que constatar la trascendencia del gen **Nramp-2**, un miembro

de la familia **Nramp** (*Natural resistance associated macrophage protein*), clonado por el grupo de investigación de Nancy Andrews en **1997**. El gen **Nramp-2** codifica la **DMT-1** (“Divalent metal transporter”-1), una proteína transmembrana de **561** aminoácidos, que podría transportar diversos metales divalentes (**Fe**, **Cu**, **Zn**, **Mn**, **Ni**, **Co**, **Cd** y **Pb**).

La **DMT-1**, que consta de **12** dominios transmembrana, no sólo se encuentra en los enterocitos, sino también en otros tejidos: túbulos renales, cerebro, hígado, médula ósea, bazo, miocardio, testículos, mucosa gástrica y pulmones.

Con estos nuevos datos, cabe añadir que la absorción al estado de **Cu²⁺** (v. fig. 1) es un proceso de **transporte mediado** que desde la luz intestinal (1) y en el seno de la citada proteína transportadora **DMT-1**, lo descarga en el **citósol del enterocito** (2), tras lo cual, atravesando su membrana basolateral, pasaría al líquido intersticial (3); y, a continuación, a la sangre (4), donde por la circulación portal se desplaza hasta los hepatocitos (5), uniéndose una buena parte a la **ceruloplasmina** (v. aps. VII y IX-E), una α_2 -globulina de **150 kDa** que transporta la mayor parte del cobre seroplasmático (fig. 1).

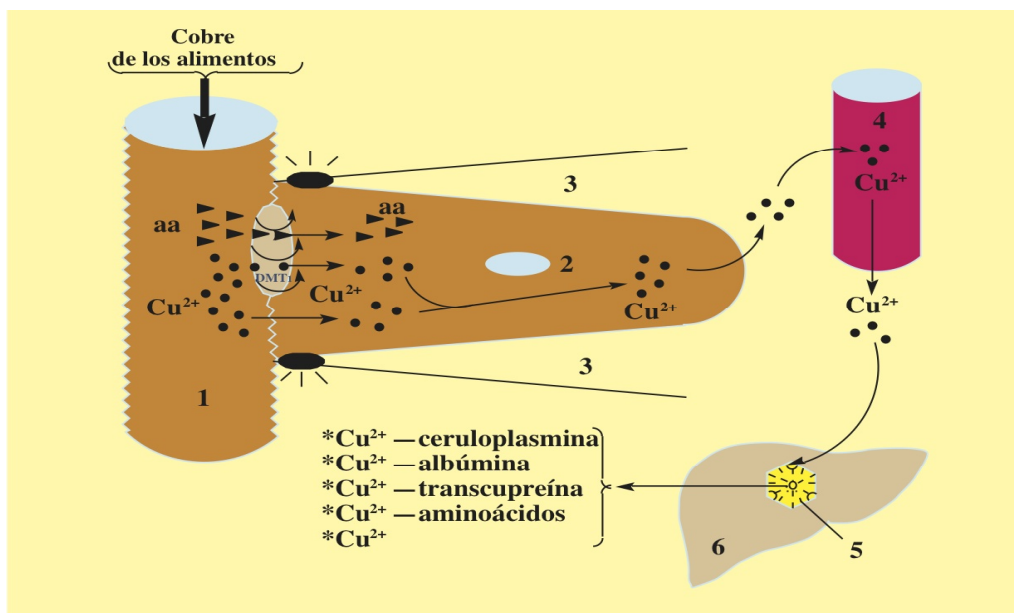


Fig. 1. Diagrama de la homeostasis del cobre, en sus principales etapas (consúltese texto)

Las pérdidas por malabsorción se deben a diversas patologías: **esprúe** o **enfermedad celíaca** y **Kwashiorkor**, entre otras.

B. Metalotioneínas (MTs)

Son proteínas de unos **10 kDa**, ricas en cisteína por cuyo grupo sulfhidrilo fijan diversos iones divalentes, principalmente iones **Cu** y **Zn**. Las metalotioneínas humanas están codificadas por una familia de genes que comprenden múltiples isoformas funcionales y no funcionales. Las metalotioneínas despliegan sus efectos relevantes tanto a nivel intestinal como a nivel de los túbulos renales.

El **Zn** es el principal contrincante que para su absorción tiene el **Cu** a causa del poder de fijación que las **MTs** ejercen sobre ambos iones divalentes, aunque es notablemente mayor su preferencia sobre el **Cu**. El hecho de que un aporte dietético cuantioso de zinc (de **50 mg** o más) estimule extraordinariamente la producción de **MTs**, por las que el **Cu** muestra la máxima apetencia, condiciona que una gran proporción de este metal quede atrapado en el seno de estas proteínas, contrarrestando marcadamente su absorción (v. ap. **VI-A**).

Asimismo, la presencia de abundantes sales inorgánicas de hierro restringe la capacidad de absorción del cobre. El aporte elevado de molibdeno menoscaba el aprovechamiento del **Cu**, pues aunque no afecte su capacidad de absorción da lugar a un expolio fecal de este oligoelemento (v. ap. **VIII**). También pueden restringir seriamente el aprovechamiento del cobre las dosis elevadas de ácido ascórbico (vitamina **C**). Lanzamos este aviso, porque en la actualidad, se abusa de las megadosis vitamínicas, sobre todo de ácido ascórbico; hay personas que ingieren diariamente **1 g** o más de esta vitamina.

VII.— Circulación y Almacenamiento

La concentración seroplasmaica de cobre, ligeramente superior en mujeres **90-140 mg/dL** que en hombres, **85-135 mg/dL**, comprende las siguientes fracciones:

1) **Ceruloplasmina**, con **6** átomos de **Cu** por molécula (véase aps. **VI**, **VII-A** y **VIII**), **18-40 mg/dL**; 2), **Cu** ligado a la **albúmina**; 3), **Cu** ligado a la **transcupreína**, una proteína de **280 kDa**; 4), **Cu** unido a los aminoácidos **treonina**, **histi-**

dina y glutamina; y, 5), **Cu** libre en plasma, que representa la denominada **cupremia**, de **60-120 mg/dL (9,5-19 μmol/L)**. La presencia de cobre en plasma es ligeramente superior en mujeres, **90-150 mg/dl**, que en hombres, **85-140 mg/dL**.

Su presencia en los hematíes es significativa, ya que es junto con el **Zn** un componente de la *superóxido dismutasa (CuZnSOD)*, enzima que desempeña un rol importante en la defensa contra el ión superóxido, uno de los radicales libres más nocivos (v. ap. **IX-A**).

El contenido total de cobre (**CTCu**) en el cuerpo humano oscila entre **90 y 130 mg/ 70 Kg** de peso; **1,3-1,8 mg/Kg** de peso (**25-30 mmol/Kg** de peso). Se almacena principalmente en hígado, sistema nervioso central, riñones, mucosa del tubo digestivo y corazón. La concentración de cobre es de **25-50 mg/Kg** de hígado.

Las formas de almacenamiento más importante son las **metalotioneínas (MTs)**, referidas en El apartados **III. VI-B**; y las proteínas simil-MT.

VIII.— Excreción del cobre

El **Cu** afluye al duodeno con la bilis y el jugo pancreático, uniéndose ambas fracciones al cobre de la dieta no absorbido. Parte del cobre forma complejos con proteínas, eliminándose por las heces al igual que el **Cu** que permanece en estado libre. Como señalábamos en el ap. **VI**, la excreción fecal de **Cu** representa el principal factor contribuyente a la homeostasis (v. ap. **VIII**).

La circulación enterohepática del **Cu** no es, sin embargo, significativa. La expulsión del **Cu** por vía fecal es la más importante. *El molibdeno incrementa peligrosamente la excreción fecal del cobre*. Este dato es de suma importancia en ganadería, sobre todo por lo que atañe a los animales que consumen piensos, hierbas y forrages con alto contenido en molibdeno: un contenido de **Mo** en la dieta que represente el **25 %** del contenido en **Cu** basta para que surja un acusado expolio excretor fecal del cobre (v. aps. **VI-A, B**).

En menor proporción, el cobre se elimina por orina, unido, principalmente, a diversos aminoácidos: **10 y 40 mcg (0,2-0,8 mcmol)**. Sin embargo, las lesiones que afectan a la absorción tubular, provocando proteinuria se acompañan de pér-

didas de **ceruloplasmina**, rica en cobre (v. aps. **III**, **VII** y **IX-E**). La salida de cobre por el sudor es, habitualmente, mínima.

En suma, en la regulación de la homeostasis del cobre influyen principalmente dos funciones digestivas: la absorción; y más aún, la excreción fecal.

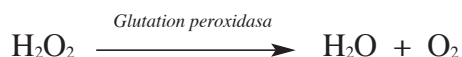
IX.— Funciones de las proteínas y enzimas que contienen cobre (cuproenzimas)

A . Función antioxidante . Superóxido dismutasa (SOD)

La *superóxido dismutasa* o **SOD** (EC 1.15.1.1) metaloenzima que contiene iones **Cu**, **Zn**, **Fe**, **Mn**, internacionalmente representada como **CuZnSOD**, resulta sumamente eficaz contra las *especies reactivas de oxígeno (ROS)* o *radicales libres de oxígeno*, presentes en eritrocitos, neuronas, hepatocitos y otras células, donde opera como un **carroñero** (“scavenger”), que atrapa el material nocivo, catalizando la siguiente reacción que convierte el peligroso ión superóxido en *agua oxigenada* o *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2) y oxígeno molecular, O_2 :



Posteriormente, en otra reacción catalizada por la *glutación reductasa*, el **peróxido de hidrógeno** se desintegra en agua y oxígeno:



Mediante ambas reacciones, células como el eritrocito resultan protegidas frente a la acción sucesiva de dos tipos de *especies reactivas de oxígeno (ROS)*: el **ión superóxido** y el **peróxido de hidrógeno**, que de no ser contrarrestados por las reacciones recién transcritas, podrían lesionar la membrana celular con el resultado de **hemólisis** y consiguiente pérdida de la triple función trascendental de la hemoglobina, de: **fijar**, **transportar** y **ceder oxígeno**.

Hay dos formas de **CuZn SOD**: 1), intracelular, presente en eritrocitos, neuronas y otras células; y, 2), extracelular, abundante en pulmón; y en plasma, aunque en menor cuantía.

Otro enzima eficaz contra las **ROS** es la *glutación peroxidasa*, que contiene selenio, catalizadora igualmente de la desintegración del **peróxido de hidrógeno** en **H₂O** (v. **SELENIO**, ap. **VI**).

B. Tirosinasa y formación de melanina

En los **melanocitos** de los mamíferos se elabora, a partir de la tirosina, la **melanina**, pigmento responsable de la coloración del pelo, piel y ojos (coroides, cuerpo ciliar y retina). En los peces, anfibios y reptiles, la melanina se elabora en los **melanóforos**. En todo caso, el fenómeno de formación de la melanina es semejante, interviniendo la *tirosinasa*, enzima que cataliza el proceso (v. fig. 2) a través de la formación de varios productos intermedios :

Tirosina $\rightarrow$ **DOPA** (dioxifenilalanina) $\rightarrow$ **dopamina** $\rightarrow$ **dopaquinona** $\rightarrow$ **melanina**

La dotación de melanina marca, en gran parte, las diferencias raciales; obviamente, los negros y otras personas de tez morena disponen de altas proporciones de melanina, en contraste con la escasez de este pigmento en los albinos y los rubios nórdicos europeos.

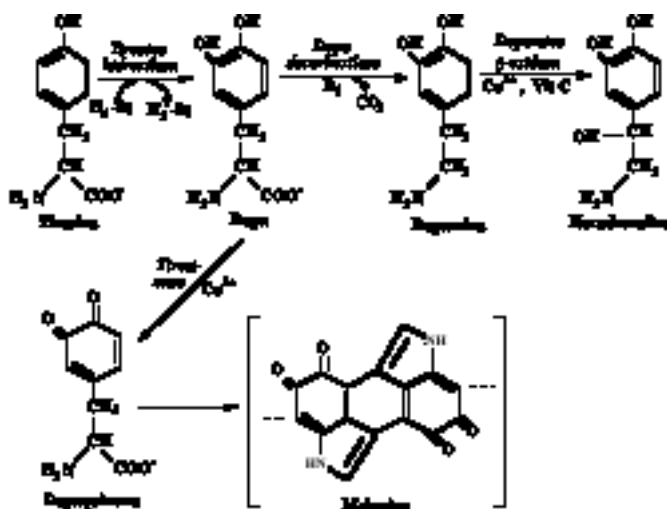


Fig. 2.— Formación de melanina. Consúltese texto.

Hipopigmentación.- La deficiencia en *tirosinasa* es causa del **albinismo**, afección hereditaria autosómica recesiva en que los melanocitos son incapaces de sintetizar melanina. El pelo blanco, la piel pálida y el color rosado de los ojos figuran entre los rasgos más llamativos de esta enfermedad.

Los albinos deben resguardarse del sol para evitar quemaduras y usar gafas oscuras durante el día en los parajes soleados.

Hiperpigmentación.- El grado extremo de producción pigmentaria lo muestran los **melanomas**. Estos tumores son más frecuentes en piel, coroides, membranas mucosas y sistema nervioso.

C. Dopamina beta-hidroxilasa

Es un enzima, muy rico en cobre, que cataliza la conversión, en médula suprarrenal, epífisis y vesículas de las fibras adrenérgicas, de **dopamina** en **noradrenalina**, neurotransmisor del sistema simpático, convertible, a su vez, en adrenalina. El aumento en la concentración sanguínea de estas últimas sustancias estimula la formación de **AMPc**, desencadenándose notables acciones catabólicas: en hígado, un efecto glucogenolítico inductor de hiperglucemia con glucosuria; en músculo, tal efecto promueve una mayor producción de lactato con la consiguiente hiperlactacidemia.

Dopamina y enfermedad de Parkinson.- La dopamina es un neurotransmisor clave del sistema nervioso para la función reguladora-moderadora de los movimientos voluntarios; su deficiencia es responsable del temblor y de la marcha que caracterizan a la enfermedad de Parkinson.

D. Monoaminoxidasas (MAO). Catabolismo de catecolaminas y serotonina

Las **MAO** son enzimas que participan en el catabolismo de las **catecolaminas** (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y de **serotonina** o **5-hidroxitriptamina**, (**5-HT**), inactivando a todas ellas. Las **MAO**, ampliamente distribuidas y asociadas a las mitocondrias, abundan en los hepatocitos, encéfalo, nervios adrenérgicos y mucosa intestinal. La desaminación que efectúan estas enzimas origina las correspondientes formas aldehídicas inactivas. Así, de la noradrenalina, p. ej., resulta un *aldehído* que se convierte, prontamente, en el ácido **3,4-dihidroxi-**

mandélico. En general, estos enzimas, actúan sobre las catecolaminas en cooperación con las *catecol-ortometiltransferasas* (**COMT**), contribuyendo entrambas a un efecto catabólico más acabado de dichas sustancias.

En sentido opuesto operan: las **IMAO** (inhibidores de las **MAO**), como la feniltiazina, isocarboxácida y otros agentes inactivadores de las **MAO** entre los que descuellan los antidepresivos tricíclicos (imipramina) y tetracíclicos.

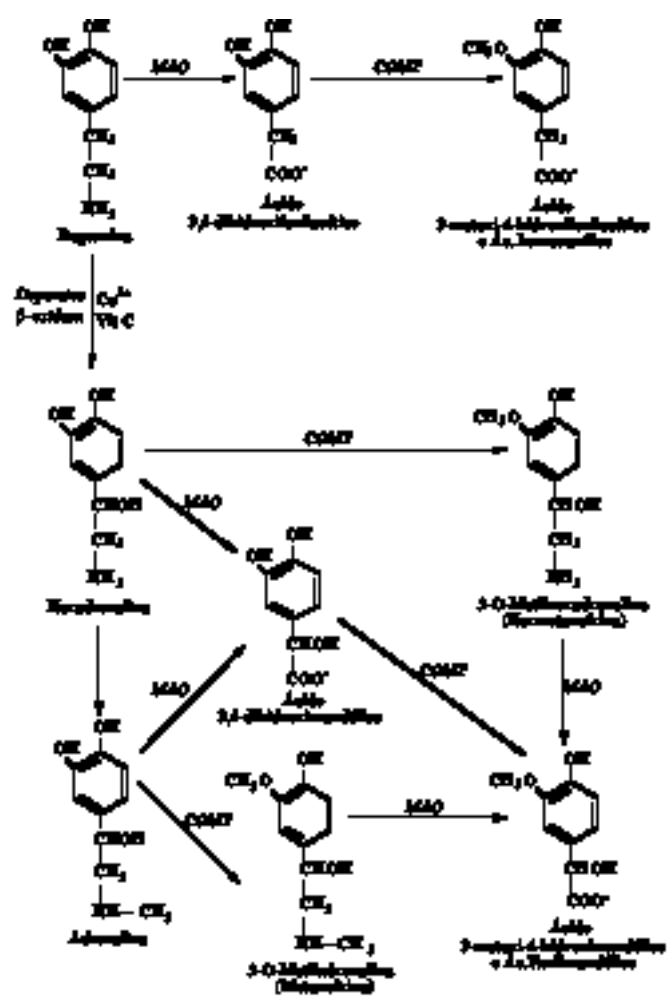


Fig. 3.—Catabolismo de catecolaminas. Consúltese texto

E. Ferroxidasa I o Ceruloplasmina y Ferroxidasa II

Hay dos *ferroxidasas*, **I** y **II**. La *ferroxidasa I* o **ceruloplasmina**, una α_2 -glicoproteína de **150 kDa**, elaborada en el hígado (con **6 átomos de Cu/mol**), que contiene y transporta la mayor parte del cobre plasmático en humanos y demás vertebrados (Meyer y cols, **2001**), muestra una actividad diversa. Como enzima, la **ceruloplasmina** es una *ferroxidasa* que cataliza la oxidación del hierro ferroso (**Fe²⁺**) a hierro férrico (**Fe³⁺**), ligable a la transferrina, que lo transporta hasta la médula ósea, donde cunde la **eritropoyesis** o génesis de eritrocitos y biosíntesis de hemoglobina; y hasta el hígado y otros órganos de depósito en que se almacena como **ferritina** y **hemosiderina** (v. **HIERRO**, aps. **VIII - A** y **B**). Este efecto corrobora el clásico criterio de una estrecha **interrelación cobre-hierro**.

En suma, por la deficiencia de cobre, componente esencial del enzima *ferroxidasa* surge una **anemia**, pues el hierro se acumula en el hígado y no se cataliza su oxidación a **Fe³⁺**, lo que le incapacita para ser transportado por la **transferrina** (siderofilina) hasta la médula ósea, restringiéndose consecuentemente la *eritropoyesis* y la *biosíntesis de hemoglobina*. Hay, además, una *ferroxidasa II*, que como la *ferroxidasa I* también cataliza el proceso oxidativo hasta **Fe³⁺** que venimos refiriendo. Obviamente, estos tipos de anemia responden positivamente a la suplementación de cobre.

Sin embargo, la *ferroxidasa I* o **ceruloplasmina** no participa en la propia *homeostasis del cobre* según han demostrado Meyer y cols (**2001**). Estos autores experimentaron con ratones normales y *ratones aceruloplasminicos*, emplearon el isótopo ⁶⁴Cu y practicaron análisis por espectroscopía de absorción atómica, sin hallar diferencias cuantitativas en la homeostasis del cobre (absorción gastrointestinal, transporte, distribución y excreción) entre ambos grupos de ratones, ni en el contenido de cobre en el cerebro, corazón, bazo y riñón. Sólo constataron un nivel de hierro más elevado en hígado de *ratones aceruloplasminicos*, al ser incapaces de movilizarlo y transportarlo a la médula ósea para eritropoyesis-biosíntesis de hemoglobina (v. **HIERRO**). La *aceruloplasminemia* es una patología neurodegenerativa consecuente a mutaciones genéticas.

F. *Citocromo c oxidasa y cadena respiratoria*

Este enzima es un complejo integrado por los *citocromos* α_1 y α_3 . Los citocromos, por su parte, son heme-proteínas componentes de la cadena respiratoria transportadora de electrones. La *citocromo c oxidasa*, desempeña un rol esencial en la producción de energía celular. Este enzima cataliza la reducción del oxígeno molecular, O_2 , con formación de agua, generándose un gradiente eléctrico que aprovechan las mitocondrias para que la *ATP-sintasa* catalice la biosíntesis de ATP, máxima molécula almacenadora de energía. La citocromo c oxidasa propicia en el sistema nervioso la formación de **mielina** al contribuir a la biosíntesis de fosfolípidos que son sus componentes esenciales.

G. *Lisil oxidasa y tejido conjuntivo. Osteoporosis*

Este metaloenzima despliega sobre **lisina** e **hidroxilisina** una actividad catalítica desaminativa oxidativa, indispensable para la trama entre cadenas de colágeno y de elastina, que culmina con la formación de un tejido conjuntivo flexible y muy resistente, cualidades requeridas por el miocardio, paredes vasculares, especialmente las paredes arteriales; aunque también precisan de estas cualidades otras estructuras: piel, pulmones, articulaciones, dientes, huesos, etc. El cobre es, por tanto, fundamental para la organización estructural y función de colágeno y elastina. La deficiencia congénita de este enzima (v. aps. **I** y **X**) repercute en una sensible merma de la fuerza tensil de diversas estructuras: por fallos de la pared vascular, surgen aneurismas con o sin desgarró en grandes vasos como la **aorta**; en los jóvenes, pueden surgir artritis por afectación de las placas de crecimiento óseo, habiéndose detectado **osteoporosis** en casos de severa deficiencia de cobre tanto en niños como en adultos; y también un marcado defecto de colágeno en la queratinización del cabello (enfermedad de Menkes; v. ap.),...

X.— *Deficiencia de cobre en humanos*

Los datos más objetivos para el diagnóstico de una insuficiencia en cobre son la **hipocupremia**, el descenso en la concentración de **ceruloplasmina** (véase ap. **VI**) en sangre y baja actividad de la enzima *superóxido dismutasa* o **CuZn SOD** (v. ap. **IX-A**), de *lisil oxidasa*, y otros.

El déficit de cobre, más concretamente de **ceruloplasmina** o *ferroxidasa I* y también de *ferroxidasa II* (v. ap. **IX-E**) afecta a la biosíntesis de **Hb**; y en definitiva, a la **interrelación cobre-hierro**, lo que repercute en la aparición de una **anemia hipocrómica** acompañada de **leucopenia**; más concretamente, **neutropenia** o disminución de leucocitos neutrofilos. La neutropenia en sí se interpreta como una deficiencia de cobre y también como un signo clínico de baja defensa inmunitaria (v. ap. inmediato siguiente).

El cobre resulta fundamental para la organización estructural y función de colágeno y elastina, en cuyo proceso participa el enzima *lisil oxidasa*. La deficiencia de este enzima malogra el entrecruzamiento del colágeno con la elastina y la conversión de **proelastina** en **elastina**, con una grave merma en la fuerza tensil de las fibras elásticas, afectando a diversas estructuras: en la pared vascular pueden surgir aneurismas; a nivel del esqueleto, en los jóvenes, artritis con afectación de la placa de crecimiento; asimismo, defecto marcado en la queratinización del cabello (síndrome de **Menkes**; véase apartado-C).

El déficit de cobre menoscaba también la defensa contra especies reactivas de oxígeno (radicales libres de oxígeno) por baja actividad de antioxidantes como la *superóxido dismutasa* o **CuZnSOD** (v. ap. **IX-A**), también llamada **hemocupreína**, lo que ocasiona lesiones inflamatorias tisulares de carácter tóxico.

Otros datos analíticos que pueden aparecer conciernen al metabolismo de los lípidos: por deficiencia en cobre se denota incremento del **LDL**-colesterol y descenso del **HDL**-colesterol.

Como rasgos comunes de la deficiencia de cobre destacan: anemia y leucopenia con neutropenia. Asimismo, se anota una serie diversa de signos: neurológicos, hipopigmentación, anorexia, diarrea, retardo en el desarrollo-crecimiento, osteoporosis, artritis, lesiones óseas a nivel de metáfisis, fracturas, enfisema, degeneración cardiovascular que afecta principalmente al miocardio y al sistema arterial con aparición de aneurismas de grandes vasos a niveles crebral y abdominal, con o sin desgarró. Percival et al. (1999) han demostrado que en la **fibrosis quística** suele haber deficiencia de cobre.

A.- Sistema inmunitario

Como referíamos líneas atrás, la deficiencia de cobre cursa con neutropenia, índice de una baja competencia del sistema inmunitario; y estos efectos de la deficiencia de cobre son más acusados, aún, en las etapas de crecimiento- desarrollo; y por tanto, en los niños. Por su parte, la experimentación clínica en adultos que siguieron una dieta escasa en cobre durante **3-6** semanas acusaron una baja condición en la calidad de respuesta defensiva de sus monocitos (Kelly et al., **1995**).

B.- Distonía idiopática

En esta afección neurológica, la exploración electrofisiológica y las neuroimágenes han constatado una marcada hiperactividad de las áreas motoras fronto-corticales (áreas **4** y **6**) por fallo del efecto moderador que los ganglios de la base del cerebro (sistema estriado) ejercen sobre tales superficies corticales. Normalmente, dichos ganglios de la base (sistema estriado) emiten impulsos moderadores sobre las citadas áreas motoras corticofrontales. Pero, Becker et al. (**2001**) han demostrado en estos pacientes - mediante técnicas de análisis neuroquímico de su tejido cerebral estimulado por ultrasonidos transcraneales - un alto contenido de cobre acumulado en el núcleo lenticular y globus pallidus, estructuras componentes cruciales del sistema estriado, algo semejante a lo que caracteriza a los pacientes (v. ap. **XII-B**) de la **enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular (pseudosclerosis de Westpfal/Strümpel)**.

Los datos clínico-analíticos son un trasunto de lo hallado tanto en personas sometidas a *nutrición parenteral total (NPT)* como en prematuros y lactantes alimentados, exclusivamente, con leche.

C. Síndrome de Menkes

Es una deficiencia de cobre congénita (ligada al cromosoma **13**), poco frecuente, que afecta a los niños, más conocida como **enfermedad del “cabello de alambre - ensortijado” (kinky-steele hair disease)**, causada por insuficiente absorción del cobre, debido a una mutación del gen **ATP-7A**, cuya **ATP-asa** (Harris, **2000**), en condiciones normales cataliza el ingreso de cobre en las células (v. ap. **V**), cursa con: deficiencia de cobre libre en plasma-suero (hipocupremia) e hígado; deficiencia, entre otras, de los siguientes **metaloenzimas**



Fig. 4.— Síndrome de Menkes. Enfermedad del “cabello en alambre - ensortijado” (kinky-steely hair disease).

(v. aps **IX-B-F-G**, respectivamente): *tirosinasa*, con hipopigmentación de la piel; *citocromo c oxidasa*, con hipotermia; y *lisil oxidasa*, con defectuosa formación de queratina y elastina, crecimiento-desarrollo retardado, artritis, osteoporosis y alteraciones neurodegenerativas, acompañadas de trastornos psiconeurológicos: deterioro mental progresivo, ataques epilépticos, hipotonía e hiporreflexia.

Junto a las bajas concentraciones de la **ceruloplasminemia** y escasa proporción de cobre en hígado y sistema nervioso central, se detectan acúmulos de **Cu** en músculo, riñón, bazo y enterocitos. Los pacientes del síndrome de Menkes aquejan frecuentes infecciones graves, muestra de su baja situación inmunitaria (v. apartado precedente).

Entre otras patologías en humanos, por insuficiencia en la actividad de enzimas que contienen **Cu**, **destacan**: la *tirosinasa*, relacionada con alteraciones de la pigmentación (v. ap. **IX-B**; y la *dopamina β-hidroxilasa* en la enfermedad de Parkinson (v. a. **IX-C**).

XI.— Deficiencia en animales. Alotriofagia

Ante todo, se caracteriza por: pérdida del apetito (**anorexia**), o más bien, pervisión del apetito (**alotriofagia**), tal como se aprecia en la fig. 5, con vacas lamiento el suelo. Este gesto se acompaña de: escaso crecimiento y anemia, agravada, a su vez, por el déficit de **ceruloplasmina** que afecta al metabolismo del hierro con la consiguiente alteración en la biosíntesis de hemoglobina.

Dicho cuadro, se caracteriza además por: fragilidad ósea, así como por merma tanto de la actividad osteoblástica como de la mineralización de la matriz proteica del hueso, todo ello acompañado de fragilidad ósea que se revela por frecuentes fracturas y/o repercusión en las articulaciones, especialmente de las extremidades posteriores con el resultado de una incapacidad para mantener una estática normal, adoptando los animales obligadas posturas flexoras; defecto de la coloración del pelo (fig. 5) y queratinización del cuero, lana, plumaje, pelo (grisáceo), que recuerda el

característico pelo de alambre esnsortijado (propio del síndrome **de Menkes**; v. ap. **X-C**); trastornos nerviosos y cardiovasculares; menoscabo de la función reproductora.

A.- Ataxia enzoótica

Este proceso se caracteriza por cifosis o giba (“Sway-back”) en las crías de los animales: corderos, cabritos, potrillos nacidos de madres alimentadas con dietas deficientes en cobre.



Fig. 5.— Vacas deficientes en cobre, lamando el suelo (alotriofagia). Piracuruca. Estado de Piauí.Brasil. (Cortesía del Prof. Carlos H. Tocarnia.

La enfermedad cursa con incoordinación muscular: marcha rígida, dolorosa, que afecta preferentemente a las patas delanteras; los animales tratan de caminar y pastar hasta de rodillas. La incoordinación muscular se debe a lesiones del sistema nervioso: desmielinización del cerebelo y médula espinal, lesiones cavitarias de la corteza cerebral, apoptosis neuronal, aplasia mielínica ...

XII. Toxicidad por acumulación de cobre

A. Intoxicación aguda

Producida por ingestión excesiva de cobre, desencadena un aparatoso cuadro digestivo, con náusea-vómitos, diarrea, espasmos intestinales e incoordinación neuromuscular acusada, junto con temblores, convulsiones y mialgias, abocando

en los casos más graves a necrosis hepato-pancreática, lesiones renales con oliguria, coma, colapso, circulatorio y muerte. Analíticamente, destaca una anemia hemolítica grave junto con marcada hipo actividad de la *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*, *glutación reductasa* y de otros enzimas eritrocitarios.

B. Enfermedad de Wilson

La **enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular (pseudosclerosis de Westpfal/ Strümpel)** es una afección genética autosómica recesiva, de curso progresivo, que se detecta en niños desde **5-6** años, así como en adolescentes y jóvenes adultos de ambos sexos. La enfermedad es, realmente una toxicosis caracterizada por acúmulo excesivo de **Cu** en hígado y sistema nervioso central (sistema estriado: globus pallidus, putamen; y, especialmente, en núcleo lenticular o lentiforme); y muy baja concentración de **ceruloplasmina** en plasma/suero (v. aps. **VII** y **IX-E**), con episodios de hematuria e hipercupruria por lesiones de los túbulos renales; y *anillo corneal de Kayser-Fleischer*, de color gris verdoso, por acúmulo de cobre.

El exceso de cobre acumulado resulta de un defecto en la salida del **Cu** de las células, por una mutación del gen **ATP-7B**, localizado en el cromosoma **13**), que codifica una **ATP-asa** (Harris, **2000**), que en el individuo normal cataliza un eflujo de **Cu** desde las células al medio pericelular, lo que repercute en un acúmulo excesivo de cobre, sobre todo en el hígado y sistema estriado (núcleo lenticular). La enfermedad cursa con hepatitis crónica activa, acompañada de esplenomegalia, ascitis, angiomas, anemia hemolítica *Coombs negativa*, leucopenia y trombocitopenia, junto con muy baja concentración de ceruloplasmina en plasma/suero; en gran proporción de casos, los pacientes acusan incoordinación de movimientos dificultades en la escritura y alteraciones en la pronunciación del lenguaje a causa de las lesiones del sistema estriado, transcritas unas líneas atrás. Esta afección remite en muchos casos por tratamientos diversos: penicilamina; trientina; y hasta trasplante de hígado

XIII.— Toxicidad por cobre en los animales

Los más sensibles son los rumiantes; los menos, las aves y el ganado porcino. Las características de la intoxicación son: náuseas, vómitos, incoordinación neuromuscular con convulsiones tónico-clónicas, parálisis, signos distróficos musculares, trastornos cardiovasculares y muerte, en la intoxicación aguda.

A. Rumiantes

La intoxicación por cobre es tanto más severa cuando más rica es la alimentación en cobre, pobre en molibdeno y/o azufre. Este efecto agravante del proceso tóxico alimenticio acaece, frecuentemente, cuando el ganado vacuno y ovino, sobre todo terneras y corderos, ingieren pastos nacidos en terrenos pobres en **Mo** y **S**, que han sido fertilizados, además, con abonos ricos en sales de cobre (sulfato de cobre, por ejemplo). Por otra parte, la presencia de **Zn** en el alimento obra en sentido opuesto al **Mo** y **S**, protegiendo al animal frente al exceso de **Cu**. Otras causas de intoxicación por cobre surgen tras los tratamientos de parásitos intestinales con purgantes antihelmínticos.

XIV.— REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

- Arnesano F...., O'Halloran TV (2001). *J Biol Chem* **276**: 41365-41376.
 Becker G, Berg D.... Naumann MD (2001). *Neurology* **57**: 2290-2294.
 Bremner L (1987). *J Nutr* **117**: 19-29.
 Brewer GJ (2001). *Exp Biol Med* **226**: 665-673.
 Brody T (1994). *Nutritional Biochemistry* : 581-592.
 Castillo-Durán C, Uruay R (1988). *Am J Clin Nutr* **47**: 710-714.
 Cox WD *Am J Hum Genet* **56**: 828-834.
 Danks DM (1988). *Modern Nutrition in Health and Disease*: 239.
 Davis GJ, Mertz W (1987). *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*: 301-366.
 Dubik Ma, Yu GS, Majundar AP (1989). *J Nutr* **119**: 1165-1172.
 Eisenstein RS (2000). *Annu Rev Nutr* **20**: 627-662.
 Hamza I....Gitlin JD (2001). *Proc Natl Acad Sci* **98**: 6848-6852.
 Harris ED (2000). *Annu Rev Nutr* **20**: 291-300.
 Holden JM, Wolf WR, Mertz W (1979). *J Am Diet Assoc* **75**: 23-28.
 Joo ST, Betts M (1996). *Nutr Res* **16**: 41-52.
 Huffman DL, O'Halloran TV (2000). *J Biol Chem* **275**: 18611-18614.
 Kelly DS et al (1995). *Am J Clin Nutr* **62**: 412-416.
 Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ (2001). *Proc Natl Acad Sci* **98**: 6842-6847.
 Lu ZH, Solioz M (2001). *J Biol Chem* **276**: 47822-47827.
 Luk EEC, Culotta VC (2001). *J Biol Chem* **276**: 475556-47562.
 Menkes JH (1988). *Brain Dev* **10**: 77-79.
 Meyer LA, Durlay AP, Prohaska JR, Harris ZL (2001). *J Biol Chem* **276**: 36857-3681.
 Penington JAT, Wilson DB (1990). *J Am Diet Assoc* **90**: 375-381.
 Peña MOP, Lee J, Thiele DJ (1999). *J Nutr* **129**: 1251-1260.
 Percival SS et al. (1999). *J Am College Nutr* **18**: 614-616.
 Planells E....Llopis J (2000). *J Physiol Biochem* **56**: 217-222.
 Prohaska IR, Lukaszewycz OA (1989). *J Nutr* **119**: 922-931.
 Schmidt PJ, Gómez-Ramos M, Culotta VC (1999). *J Biol Chem* **274**: 36952-36956.
 Searcy DG, Whitehead JP, Maroney MJ (1995). **318**: 251-263.
 Shils ME, Olson JA, Shike M (1994). *Modern Nutrition in Health and Disease*: 342-357.
 Schoenemann HM, Failla ML, Steele NC (1990). *Am J Clin Nutr* **52**: 147-154.
 Smithgall JM (1985). *J Am Diet Assoc* **85**: 609-611.
 Turukund JR, Keen CL, Smith RG (1990). *Am J Clin Nutr* **51**: 658-664.
 Underwood EJ, Mertz W (1987). *Trace Elements in Health and Disease*: 301-366.
 Vandenwerf SM, Cooper MJ, Lutsenko S (2001). *J Biol Chem* **276**: 36289-36294.
 Vozenin-Brotons MC y cols (2001). *Free Radical-Biol -Medicine* **30**: 30-42.
 Winzlerling JJ, Law JH (1997). *Annu Rev Nutr* **17**: 501-526.