Cobre y cinc en pediatría

Luis Ros e Ignacio Ros
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.
lrosm@salud.aragon.es; iros@salud.aragon.es

Puntos clave

- El cobre y el cinc son fundamentales en multitud de procesos celulares, no del todo bien conocidos, sobre todo catalíticos, estructurales e inmunitarios.
- Las deficiencias de cobre y cinc son muchas veces subclínicas, con síntomas hematológicos y gastrointestinales predominantes en el caso del cobre y dermatológicos en el caso del cinc, pero pueden dar lugar a complicaciones importantes potencialmente mortales.
- La alteración congénita de los transportadores conocidos de cinc y cobre da lugar a síndromes potencialmente graves, la acrodermatitis enteropática por déficit de cinc, la enfermedad de Menkes por déficit de cobre y la enfermedad de Wilson por exceso de cobre.
- El diagnóstico de los déficit de cinc y cobre puede resultar complejo, pero debe de realizarse en los niños con riesgo y ante síntomas iniciales.
- El tratamiento precoz de los déficit congénitos o adquiridos es fundamental para evitar lesiones irreversibles.

El cobre y el cinc están implicados en muchos procesos bioquímicos. Los más importantes de ellos son la respiración celular, la utilización celular de oxígeno, reproducción de los ácidos desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN), integridad de la membrana celular y secuestro de los radicales libres. Su déficit o exceso en determinadas situaciones va a producir alteraciones clínicas que van a ir desde sutiles cambios analíticos hasta importantes enfermedades potencialmente mortales. En los últimos años se han establecido las bases genéticas de alteraciones genéticas en los transportadores del cobre o del cinc que dan lugar a las enfermedades de Wilson y Menkes y/o acrodermatitis enteropática. El diagnóstico precoz de las alteraciones congénitas o adquiridas de estos oligoelementos es sencilla y eficaz, excepto en la enfermedad de Menkes, pues el tratamiento debe establecerse antes de que den lugar a lesiones irreversibles.

Cobre

El cobre es el tercer elemento traza más abundante en el cuerpo después del hierro y el cinc.

Función del cobre en el organismo

El principal papel del cobre es necesario para el correcto funcionamiento de diversas enzimas implicadas en la respiración celular (citocromo-c oxidasa), biosíntesis de neurotransmisores (dopamina b-hidroxilasa), maduración de los péptidos de hormonas (peptidil-a-*amida*-monooxigenasa), captando radicales libres (superóxido dismutasa), entrecruzamiento de la elastina, colágeno (lisil oxidasa) y queratina (sulfidril oxidasa), producción de melanina (tirosinasa) y homeostasia del hierro (ceruloplasmina y hefaestina). El cobre se ha implicado en la mielinización, en la regulación del ritmo circadiano y en la angiogénesis[1].

Metabolismo del cobre

En los mamíferos la fuente principal de cobre es la dieta. El cobre se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos, en especial en los productos de origen animal excepto la leche, de manera que es fácil cubrir las necesidades diarias de 0,7 a 3 mg.

El cobre de la dieta es absorbido a nivel de la luz intestinal a través de la barrera mucosa hasta el espacio intersticial y la circulación sanguínea, estando los transportadores DMT1, ATP7A y CTR1 implicados[1].

A través de la circulación portal el cobre es transportado principalmente al hígado y en menor cantidad al riñón, cerebro y otros tejidos. El hígado supone el principal lugar de almacenamiento y desde allí es secretado a la sangre ligado a la ceruloplasmina y secretado a la bilis, y constituye la principal fuente de eliminación del cobre del organismo. Ambos procesos son controlados por el transportador ATP7B. En situaciones normales, el cobre es liberado a través de la bilis desde el hepatocito en función de las concentraciones de cobre sistémicas y del hepatocito, por lo que la sobrecarga de cobre es un hecho muy poco frecuente en condiciones fisiológicas. No existe circulación enterohepática para el cobre, y una vez excretado en la bilis, es excretado en las heces[2].

Los iones de cobre libre no están prácticamente presentes en los organismos vivos, estando la gran mayoría del cobre unido a proteínas, principalmente ceruloplasmina y también albúmina e histidina. Pese a que la mayoría del cobre está unido a la ceruloplasmina, no se reconoce un papel importante de la misma en el metabolismo ni en la excreción de cobre, como lo demuestran los valores normales de cobre en la aceruloplasminemia. El cobre ligado a la albúmina se

Tabla 1. *Trastornos adquiridos del cobre por defecto o por exceso*

Déficit de cobre	**Exceso de cobre**
Etiología	Etiología
Ingesta baja en cobre en la dieta	Ingestión accidental de algún preparado con alto contenido en cobre
Cobre de la dieta de escasa biodisponibilidad	Contaminación de la leche con cobre, etiología que puede estar detrás de la cirrosis infantil india
Aumento de necesidades, como pueden ser en el crecimiento rápido de los niños prematuros o en la realimentación	Leche hervida y almacenada en recipientes de cobre
Síndrome malabsortivo o síndrome nefrótico	Uso de agua corriente proveniente de tuberías de cobre (a partir de 4 mg/l)
Nutricion parenteral no suplementada	Manifestaciones clínicas
Lactancia materna prolongada. Aporte leche materna a partir del 6.º mes (13 µg/kg) va a ser capaz de cubrir las necesidades estimadas de cobre (50 µg/kg/día)	Síntomas gastrointestinales (vómitos, diarreas, dolor abdominal, salivación intensa)
Hallazgos de laboratorio	Cirrosis hepática
Cobre < 0,9 mg/l y sobre todo < 0,45 mg/l	Fallo multisistémico
Ceruloplasmina < 2 0 mg/dl y sobre todo < 2 mg/dl	Shock
Neutropenia, dato más precoz	Muerte
Anemia hipocrómica, que no responde al tratamiento con hierro	Tratamiento
Manifestaciones clínicas	Retirada de la fuente de cobre y tratamiento sintomático
Alteraciones óseas, incluidas fracturas	
Aumento de la incidencia de infección	
Alteración de la inmunidad, con disminución de la actividad fagocítica	
Alteración del ritmo cardíaco en el ECG	
Aumento del c-HDL	
Disminución de la tolerancia a la glucosa	
Tratamiento	
Suplementación con 80 µg cobre por kilogramo y día	

ECG: electrocardiograma; c-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad.

encuentra en equilibrio con el ligado a aminoácidos y estas 2 formas constituyen probablemente un sistema de amortiguación que asegura la biodisponibilidad de una suficiente cantidad de cobre a los tejidos, a la vez que protege contra la toxicidad del cobre[1].

El cobre es transportado al cerebro a través de los transportadores CTR1, ATP7A y ATP7B[2]. Estas proteínas son miembros de una gran familia de ATPasas de tipo P que son proteínas de membrana utilizadoras de energía que funcionan como bombas de cationes, usando la energía liberada en la hidrólisis del ATP, estando implicados varios dominios, ligador de nucleótidos (dominio N), de fosforilación (dominio P) y de activación (dominio A). Igualmente son necesarios numerosos puntos específicos ricos en cistatina para un correcto transporte del cobre. Son estructuralmente parecidas, si bien el ATP7A tiene 2 secuencias que no se encuentran el el ATP7B[2].

Patologías relacionadas con el cobre

— Defecto y exceso de cobre[3-5]: la deficiencia de cobre (fuera de la enfermedad de Menkes) o el exceso (fuera de la enfermedad de Wilson) son unas condiciones adquiridas en determinadas situaciones y con sintomatología inespecífica (tabla 1).

— Enfermedad de Menkes[1,6-8] (tabla 2): es una enfermedad multisistémica ligada al cromosoma X producida por una alteración del metabolismo del cobre, y produce una regresión psicomotora, pelo ensortijado *(kinky hair)* y fallo de medro. Fue descrita en la década de los sesenta por John Menkes, y su asociación con el metabolismo del cobre la describió el Dr. David Danks en 1972. Su prevalencia se estima en 1/100.000-250.000 recién nacidos. Afecta a varones, aunque puede afectar excepcionalmente a mujeres portadoras si presentan inactivación del otro cromosoma X.

Tabla 2. *Alteraciones genéticas del metabolismo del cobre. Enfermedad de Menkes y enfermedad de Wilson*

Enfermedad de Menkes	**Enfermedad de Wilson**
Etiopatogenia	Etiopatogenia
Mutación en el gen que codifica el transportador *ATP7A* (200 mutaciones)	Mutación del gen que codifica el transportador *ATP7B* (200 mutaciones)
Disminución absorción de cobre intestinal	No hay ni eliminación biliar del cobre ni formación de ceruloplasmina
Valores elevados no tóxicos intracelulares. Concentraciones muy bajas de cobre en hígado y en cerebro	Acumulación tóxica de cobre, especialmente en hígado y cerebro
Sintomatología muy variable	Manifestaciones clínicas (a partir de los 3 años)
Neonatal: ictericia, hipotermia, hipoglucemia o dificultad en la alimentación	Alteraciones hepáticas (desde la infancia): hepatopatía asintomática, hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, fallo hepático agudo
Fenotipo peculiar (micrognatia, mejillas pronunciadas, *pectum excavatum*, piel laxa). Pelo característico (*kinky hair* o pelo ensortijado)	Alteraciones neurológicas y psiquiátricas (20-30 años) inicialmente sutiles, pero síntomas parkinsonianos y psicosis
Al cuarto o quinto mes, regresión psicomotora progresiva que produce la muerte alrededor del tercer año de vida	Anillo de Kayser-Fleischer. Generalmente ausente en niños
Síndrome del cuerno occipital. Exostosis a nivel occipital piel laxa, hiperlaxitud de las articulaciones. Supervivencia hasta 50 años	Diagnóstico
Diagnóstico	Ceruloplasmina (< 20 mg/dl) y cobre libre alto (> 25 µg/dl). No en todos los pacientes
Concentraciones bajas de cobre (< 70 µg/dl) y ceruloplasmina (< 20 mg/dl)	La excreción urinaria de cobre durante 24 h mayor de 100 µg o mayor de 1.600 µg tras D-penicilamina
En período neonatal análisis de catecolaminas en plasma (relación DOPA y dihidroxifenilglicol)	Cobre en tejido hepático > 250 µg/g
Mutación del gen *ATP7A*	Tratamiento
Tratamiento	Quelantes como la D-penicilamina, la trientina o el tetratiomolibdato
Histidina de cobre (250 µg/12-24 h por vía subcutánea). Más eficaz cuanto más precoz	Inhibidores de la absorción del cobre como el cinc acetato
	Trasplante hepático

— Enfermedad de Wilson[1,9,10] (tabla 2): la enfermedad fue descrita por Samuel Alexander Wilson en 1912 en 4 pacientes, y su relación con el cobre se encontró en 1948 (Cummings) y con los valores bajos de ceruloplasmina en 1952 (Schneiberg y Gitlin). La prevalencia se estima en 1/30.000.

Cinc

El cinc (cinc) es un elemento químico esencial para el cuerpo humano con numerosas funciones fisiológicas y con una compleja regulación metabólica.

Papel del cinc en el organismo[11,12]

— Función catalítica: se han descrito más de 300 enzimas (metaloenzimas) que usan el cinc como cofactor.
— Función estructural: el cinc desempeña funciones estructurales mediante las metaloproteínas, al proveer a las mismas de la estructura adecuada de sus subdominios que les permite interactuar con el ADN u otras proteínas, mediante lo que se han denominado "dedos de cinc".
— Función inmunitaria: el cinc tiene un papel importante en el sistema inmunitario y las personas con deficiencia de cinc son más susceptibles a varios patógenos.
— Función hormonal: el cinc puede tener diversos papeles en las funciones bioquímicas y hormonales de varios sistemas endocrinos, puesto que influye en la secreción de hormona del crecimiento.
— Función antioxidante: el cinc, junto con el cobre y el selenio, está implicado en la defensa contra los agentes oxidantes. Los mecanismos descritos para esta actividad son diversos.

Metabolismo

El cuerpo humano contiene de 1,5 a 2,5 g de cinc principalmente en músculos, huesos, en piel y cabello e hígado. En el plasma se encuentra una tercera parte unida laxamente a la albúmina y dos terceras partes están estrechamente unidas a las globulinas[13].

Tabla 3. *Etiología y clínica de la deficiencia de cinc*

Etiología[16,17]

La deficiencia de cinc se puede explicar en función de:

Ingesta inadecuada: consumo diario insuficiente, errores innatos del metabolismo, nutrición parenteral total

Malabsorción: infecciones, acrodermatitis enteropática, cirugía gástrica, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia pancreática, enfermedad hepática, agentes quelantes como la penicilamina

Mayor utilización: enfermedades neoplásicas, anemia en resolución, estados catabólicos

Aumento en las pérdidas: enteropatía perdedora de proteínas, insuficiencia renal, diálisis, dermatosis graves, procesos hemolíticos graves

Manifestaciones clínicas[18,19]

Déficit leve: disminución de la masa magra corporal, cambios neurosensoriales, alteración en la maduración de los linfocitos T y disminución de la actividad de la interleucina 2, oligospermia, descenso de la velocidad o de la calidad del crecimiento

Déficit grave: dermatitis pustulosa, infecciones intercurrentes, retraso del crecimiento, depresión de la función inmunitaria, anorexia, dermatitis, alteraciones de la capacidad reproductora, anomalías esqueléticas, diarrea, alopecia, defectos de cicatrización, alteraciones de la agudeza del gusto y trastornos de la conducta, blefaritis, estomatitis, glositis, hepatoesplenomegalia, hipogonadismo, hipofunción testicular, exantema cutáneo

Diagnóstico[20]

Los valores bajos de cinc (por debajo de 70 µg/dl) sólo aparecen en casos muy avanzados. Muestras de cinc en granulocitos, linfocitos o hematíes o el pelo proporcionan el mejor criterio diagnóstico para la deficiencia marginal en el plasma

Tabla 4. *Acrodermatitis enteropática*

Etiopatogenia

Niveles bajos de cinc en sangre

Mutación genética que se encuentra en gen *SLC39A4* (31 mutaciones descritas) que regula la proteína *hZIP4*, encargada de absorción de cinc intestinal

Lactantes no alimentados con leche materna o tras el destete con fórmulas no suplementadas con cinc

Manifestaciones clínicas

Desde los primeros meses después del nacimiento

Las lesiones cutáneas vesiculoampollosas exudativas, se erosionan y forman costras localizadas en zonas periorificiales, rodillas, codos y manos

Alteraciones oculares: fotofobia y blefarospasmo

Diarrea (signo más variable)

Diagnóstico

Fundamentalmente clínico

Determinación de cinc plasmático, que se encuentra por debajo de los valores normales

Biopsia cutánea

Mutación genética

Tratamiento

30 a 50 mg de cinc elemental/día, en forma de sulfato de cinc (1 mg/kg/día), por vía oral, que pueden incrementarse hasta 10 mg/kg/día

Modificada de Maverackis[15] y Wang[21].

El cinc se absorbe a través de todo el intestino delgado. Una vez absorbido, es transportado al hígado, al que llega por la circulación portal. Se ha identificado la albúmina como la proteína plasmática que transporta el metal en la sangre del sistema porta.

La excreción diaria de cinc es de 2,2 a 3 mg y se produce fundamentalmente por las heces en 1,5 a 2 mg día.

La homeostasia del metabolismo del cinc tiene como finalidad asegurar unos valores normales sin producir toxicidad mediante mecanismos protectores como es el par tioninas/metalotioninas, que consigue evitar concentraciones intracelulares altas y mediante las proteínas transportadoras de cinc codificadas por 2 familias de genes transportadores unidos a solutos (*solute-link carrier* o SLC) con papeles opuestos[14,15]:

— SLC 39-ZIP: la absorción de varios metales esenciales está mediada por miembros de la superfamilia de las proteínas transportadoras reguladoras del cinc y hierro-*like* y (*Zrt/Irt-like protein* o ZIP), que incrementan las concentraciones intracelulares de cinc. Estructuralmente poseen una topología de 8 dominios transmembrana con terminales N y C extracelulares. Las proteínas ZIP en la raza humana (hZIP) mejor definidas son la hZIP1, 2, 3 y 4. La hZIP1 se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo humano. La hZIP4, a diferencia de las otras hZIP, se localiza mayoritariamente en la membrana apical del enterocito donde podría atrapar el cinc de la dieta en el intestino delgado.

— SLC 30-ZnT: se relaciona con el secuestro intracelular de cinc en vesículas y con el aumento del flujo del cinc desde las células. Se conocen 9 proteínas de este grupo en humanos, ZnT1-9. La estructura de estas proteínas comprende 6 dominios transmembrana con terminales N y C intracelulares. La localización de estas proteínas es muy variable, la ZnT1 y la ZnT5 se localiza en los enterocitos, por lo que se podrían relacionar con el paso a sangre del cinc absorbido, el ZnT4 se localiza principalmente en la mama, posiblemente regulando la secreción de cinc en la leche.

Cuadros clínicos de deficiencia de cinc

— Déficit de cinc[16-20] (tabla 3).

— Acrodermatitis enteropática[15,21] (tabla 4). La forma con expresión cutánea y digestiva fue descrita como entidad por Damblot y Closs en 1943. En este trastorno autosómico re-

cesivo la deficiencia de cinc produce malabsorción intestinal con dermatitis, aplanamiento de las vellosidades intestinales y ulceraciones de la mucosa así como hipoplasia del sistema linforreticular.

— Cinc y diarrea[22,23].

— Los metanálisis demuestran que el cinc disminuye la duración y la gravedad de la diarrea aguda y persistente, principalmente en los países en vías de desarrollo.

— Cinc y disfunción neuronal[24]: el papel del cinc como neuromodulador es cada día más evidente, al actuar en las sinapsis neuronales, modificando la acción de los neurotransmisores. Se han sugerido diversos mecanismos para explicar la posible relación entre el cinc y los síntomas del síndrome por déficit de atención e hiperactividad (SDAH), con la depresión y con trastornos afectivos.

— Cinc y síndrome de Down[25]: los pacientes con síndrome de Down presentan unos valores bajos de cinc, que está en relación con la inmunidad celular, y la normalización de los valores plasmáticos mediante un suplemento puede restaurar algunas funciones inmunes.

— Deficiencia de cinc con lactancia materna[26]: la acrodermatitis enteropática se asocia a la lactancia artificial pero en la década de los ochenta se describieron lactantes con el mismo síndrome clínico, con valores bajos de cinc en sangre, en lactantes alimentados con lactancia materna y que desaparecía al iniciar la alimentación complementaria. Este síndrome, conocido como síndrome de deficiencia de cinc en lactantes alimentados al pecho, tiene una herencia autosómica recesiva y se debe a una alteración en la secreción de cinc de la leche materna.

Bibliografía

www.apcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Ensayo clínico controlado

Metaanálisis

1. De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet. 2007;44:673-88.
2. Lutsenko S, LeShane ES, Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases. Arch Biochem Biophys. 2007;463:134-48.
3. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. Am J Clin Nutr. 1998;67 (Suppl):S1012-6.
4. ● **Araya M, Koletzko B, Uauy R. Copper deficiency and excess in infancy:Developing a research agenda. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:422-9.**
5. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. Am J Clin Nutr. 1998;67 (Suppl): 952S -9S.
6. Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. Eur J Hum Genet. 2010;18:511-8.
7. ● **Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. N Engl J Med. 2008;358:605-14.**
8. Kaler SG. Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency. Am J Clin Nutr. 1998;67(5 Suppl):1029S-34S.
9. ●● **Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease:an update. Hepatology. 2008;47:2089-111.**
10. Gitlin JD. Wilson disease. Gastroenterology. 2003;125:1868-77.
11. Keilin D, Mann T. Carbonic anhydrase. Nature. 1939;144:442-3.
12. McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of cinc metalloenzymes. J Nutr. 2000;130 (5 Suppl):143S-6S.
13. Ford D. Intestinal and placental cinc transport pathways. Proc Nutr Soc. 2004;63:21-9.
14. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian cinc transporters. Annu Rev Nutr. 2004;24:151-72.
15. ●● **Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of cinc metabolism. J Am Acad Dermatol. 2007;56:116-24.**
16. ● **Prasad AS. Recognition of cinc-deficiency syndrome. Nutrition. 2000;17:67-9.**
17. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with cinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2000;133:245-52.
18. Prasad AS. Clinical and biochemical manifestation cinc deficiency in human subjects. J Pharmacol. 1985;16:344-5.
19. Prasad AS. Cinc deficiency in women, infants and children. J Am Coll Nutr. 1996;15:113-20.
20. Prasad AS. Cinc:an overview. Nutrition. 1995;11(1 Suppl):93-9.
21. Wang K, Pugh EW, Griffen S, Doheny KF, Mostafa WZ, al-Aboosi MM, et al. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. Am J Hum Genet. 2001;68:1055-60.
22. Lazzerini M, Ronfani L. Oral cinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD005436.
23. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral cinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. Pediatrics. 2008;121:326-36.
24. Kay AR, Tóth K. Is cinc a neuromodulator? Sci Signal. 2008;13:3.
25. Sun Q, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of cinc intake and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2009;32:629-34.
26. Michalczyk A, Varigos G, Catto-Smith A, Blomeley RC, Ackland ML. Analysis of cinc transporter, hcincT4 (Slc30A4), gene expression in a mammary gland disorder leading to reduced cinc secretion into milk. Hum Genet. 2003;113:202-10.

Bibliografía recomendada

Araya M, Koletzko B, Uauy R. Copper deficiency and excess in infancy: developing a research agenda. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:422-9.

Actualización y recomendaciones para evitar las alteraciones del cobre, que hace especial hincapié en el riesgo de hipercupremia con tuberías de cobre.

De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet. 2007;44:673-88.

Muy interesante. Extensa explicación del papel de las ATPasas en la patogenia de la enfermedad de Wilson y Menkes.

Prasad AS. Cinc: an overview. Nutrition. 1995;11(1 Suppl):93-9.

Estudio del cinc, sus funciones biológicas, su metabolismo y su implicación en el mantenimiento de la homeostasia. También analiza en profundidad cómo las deficiencias leves de cinc van a tener una repercusión clínica.

Ros Mar L, Ros Arnal I. Metabolismo del cinc. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3.ª ed. Madrid: Ergón; 2009.

Revisión del metabolismo del cinc, sus transportadores y de cómo éstos se encuentran implicados en la acrodermatitis enteropática. Igualmente revisión de la clínica, diagnóstico y tratamiento de la misma.