



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“ INTOXICACIONES EN PEDIATRIA “

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

P R E S E N T A

DRA. NESSIE ARELY GALINDO VAZQUEZ

Tutores:

Dr. Eduardo Cázares Ramírez



Ciudad de México 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

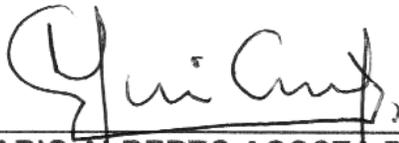
"INTOXICACIONES EN PEDIATRIA"



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. MARIO ALBERTO ACOSTA BASTIDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE URGENCIAS PEDIATRICAS



DR. EDUARDO CAZARES RAMIREZ
TUTOR DE TESIS

INTOXICACIONES EN PEDIATRIA

INDICE

INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	5
CUADRO CLINICO.....	6
DIAGNOSTICO.....	7
TRATAMIENTO.....	7
PRINCIPALES TOXINDROMES.....	8
ANTIDOTOS	10
INTOXICACION POR PARACETAMOL.....	11
ANALISIS.....	16
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

INTRODUCCION

Las intoxicaciones representan una de las principales patologías en pediatría, las cuales requieren atención inmediata en la sala de urgencias. En los Estados Unidos se reportan más de dos millones de exposiciones a sustancias tóxicas por año. Los tóxicos, dependiendo de la concentración que alcancen en el organismo y el tiempo, actúan sobre sistemas biológicos causando alteraciones morfológicas, funcionales o bioquímicas; generalmente traen consigo efectos nocivos que pueden ser desde leves hasta mortales. Las intoxicaciones tienen diversas causas. Pueden ser accidentales, iatrogénicas, o realmente un intento de suicidio, además de estar influidas en gran medida por elementos sociales, culturales, sanitarios y la edad de los pacientes, entre otros.

En todo el mundo se han identificado más de 13 millones de sustancias químicas, naturales o sintéticas, responsables del 95 % de estos eventos, por lo que el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo de los afectados constituyen un gran reto para los servicios de salud. Más del 50% de todas las intoxicaciones ocurre en niños menores de 5 años, y en su mayoría son accidentales. Más del 90% de las exposiciones tóxicas infantiles tienen lugar en el hogar. En los menores de 1 año casi siempre son iatrogénicas, entre 1 y 10 años son en su mayoría accidentales por la conjunción de la curiosidad innata del niño para explorar su medio ambiente y el descuido del adulto respecto al manejo y almacenamiento de las sustancias tóxicas. En la adolescencia en su mayor parte son intencionales ya sea con fines suicidas o por toxicomanía y rara vez accidentales. Las consultas por contacto con un posible tóxico suponen mas o menos 0.3% de la patología atendida en el servicio de urgencias de un hospital. Los fármacos representan el 50% del total de las intoxicaciones (principalmete antitérmicos, anticatarrales, antitusivos, antidepresivos, etc.) y los productos del hogar alrededor de un 30% (como cáusticos, detergentes, plaguicidas, hidrocarburos, etc.) La forma de exposición en la edad pediátrica mas habitual es la ingestión en aproximadamente un 75%. La piel, ojos y la vía inhalatoria representan un pequeño porcentaje.

OBJETIVO GENERAL;

Describir las principales intoxicaciones en la edad pediátrica, características clínicas específicas y el manejo inicial del paciente intoxicado pediátrico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer los principales toxindromes y antídotos en la edad pediátrica
- Conocer el cuadro clínico, manejo y evolución de la intoxicación por paracetamol en el grupo pediátrico.

En la etapa pediátrica las intoxicaciones se pueden presentar de formas muy distintas en función de la edad y el tipo de agente involucrado. Los fármacos son el tipo de toxico implicado más a menudo con 56% del total de las intoxicaciones en pediatría y el paracetamol y los antitusivos son los más comunes. El segundo grupo por frecuencia lo forman los productos del hogar (cáusticos e hidrocarburos), seguidos por el etanol y el monóxido de carbono con 5% del total de las intoxicaciones, respectivamente. En la actualidad existe un incremento alarmante en el uso de drogas ilícitas en la adolescencia, por lo que siempre deben considerarse en este grupo etario. ^{1,2}

CUADRO CLÍNICO

Se pueden diferenciar dos grandes grupos de pacientes que consultan por una posible intoxicación.

- Preescolares-Escolares por debajo de los 5 años de edad: constituyen el grupo mas numeroso; en estas edades las intoxicaciones se caracterizan por ser accidentales, y suelen ocurrir en el hogar. La consulta suele ser casi inmediata encontrándose asintomáticos a su llegada a urgencias/consulta y por lo general el toxico es conocido. ^{3,4,5}
- Adolescentes en este grupo etario las intoxicaciones se distinguen por ser intencionales (por lo regular con intención recreacional y con menor frecuencia suicida). Ocurren más a menudo fuera del hogar, suelen consultar con un tiempo de evolución más prolongado, por lo que se presentan con síntomas más graves a su llegada a urgencias, lo que requiere un manejo mas complejo. Un grupo aparte, que es el menos frecuente, pero de gran importancia, lo constituyen las intoxicaciones intencionadas con fines homicidas, o sucedidas en el contexto de un maltrato. Aunque de forma global no hay diferencias en cuanto al sexo según nos acercamos a la adolescencia predomina el sexo femenino. ^{3,4,5}

DIAGNOSTICO:

La sospecha de intoxicación será siempre en presencia de un evento, o la aparición de síntomas, de forma súbita: pacientes con cambios súbitos o de comportamiento sin razón aparente, síncope presenciado sin causa médica o traumática asociada, presencia de olores extraños o inusuales en la respiración del paciente, antecedente de intento suicida, antecedente de consumo de sustancias psicoactivas, presencia de envases sobros o contenedores de medicamentos o sustancias químicas desocupados, paro cardiorrespiratorio prolongado sin otras causas aparentes. ^{6,7,8,9}

TRATAMIENTO:

El manejo de un paciente intoxicado en el servicio de Urgencias siempre se inicia con la ejecución de la cadena de supervivencia, es de vital importancia la estabilización hemodinámica del paciente antes de iniciar la administración o búsqueda de antídotos, recordando que estos pacientes pueden presentar traumatismos o comorbilidades asociados en su cuadro clínico. El manejo propuesto contiene los siguientes pasos: ^{7,9}

1. Evaluación inicial y reconocimiento de la urgencia.
2. Soporte vital (ABCD).
3. Diagnóstico clínico y evaluación de toxíndromes (véase cuadro) tratar de determinar la causa.
4. Descontaminación.
5. Tratar con antídoto específico si existe (véase cuadro).
6. Potenciar eliminación.
7. Soporte intensivo y manejo de complicaciones.

Cuadro1: Principales Toxíndromes^{9,10}

Toxíndrome	Constantes Vitales	Manifestaciones Clínicas	Agentes Causales
Colinérgico	Bradicardia Taquipnea Hipotermia	Miosis Diaforesis Diarrea Salivación Broncoespasmo Broncorrea Confusión	Organofosforados Carbamatos Setas; amanita muscaria Pilocarpina
Anticolinérgico	Hipertensión Taquicardia Taquipnea Hipertermia	Midriasis Retención urinaria Piel seca Disminución del peristaltismo Delirio Rubor facial	Antidepresivos tricíclicos Antihistamínicos Antiparkinsonianos Antisicóticos Atropina Amantadina Alcaloide de la belladona Bromuro de ipratropio
Opiáceo	Hipotensión Bradicardia Bradipnea Hipotermia	Miosis Coma Shock	Opiáceos Dextrometorfano propoxifeno
Sedante-hipnotico	Bradipnea Hipotensión	Estupor Coma	Benzodiacepinas Barbitúricos Etanol

Alucinógeno	Hipertensión Taquicardia taquipnea	Alucinaciones Diaforesis Desorientación Aumento del peristaltismo Ataques de pánico	Anfetaminas Baclofeno Cannabinoides Cocaína Etanol LSD
Serotoninergico	Hipertensión Hipotensión Taquicardia Hipertermia	Midriasis Diaforesis Aumento del peristaltismo Hiperreflexia, clono Temblor Agitación	Inhibidores recaptura serotonina Inhibidores monoaminoxidasa Antidresivos tricíclicos Triptófano Litio Antieméticos Extasis LSD Cocaína
simpaticomimético	Hipertensión Taquicardia Taquipnea Hipertermia	Midriasis Diaforesis Piloerección Agitación psicomotriz	Anfetaminas Cocaína Agonistas alfa o beta adrenérgicos Inhibidores recaptura serotonina.

Cuadro.2; Antidotos específicos: ^{11, 12}

MEDICAMENTOS O TOXICOS	ANTIDOTO
Acetaminofén	N- acetilcisteína
Anticolinérgicos	Fisiostigmina
Antixolinesterasa	Atropina
Benzodiacepinas	Flumazenil
Cianuro	Nitrito de amilo, tiosulfato de sodio
Digoxina	Anticuerpos específicos
Etilenglicol	Etanol, fomepizol
Metanol	Etanol, acido fólico
Hierro	Deferoxamina
Metahemoglobina	Azul de metileno
Opiáceos	Naloxona
Organofosforados	Pralidoxima
Metales pesados	Penicilanimina, EDTA
Isoniacida	Piridoxina
Hipoglucemiantes	Dextrosa y glucagón
Heparina	Protamina
Warfarinicos	Vitamina K

Para el manejo adecuado el paciente intoxicado se requiere: la elaboración de una historia clínica completa [con énfasis en los eventos inmediatos anteriores a la aparición, de los síntomas o al evento sospechoso como: posible causa de la intoxicación, sustancia o sustancias involucradas, tiempo desde la exposición, duración de la exposición (o cantidad ingerida), cofactores involucrados (p. ej., estado de embriaguez, intento de robo, abuso sexual)], siempre interrogar antecedentes médicos psiquiátricos, realizar un examen físico detallado y la solicitud de exámenes de laboratorio orientados por la impresión diagnóstica (solicitar un análisis toxicológico siempre que exista sospecha o que no se pueda descartar con certeza la posibilidad).

Asimismo, existen algunos grupos de signos específicos que servirán para orientar el diagnóstico, así como otros presentan un conjunto de signos y síntomas conocidos como toxídrames, que en diferentes casos sirven como claves que permiten enfocar el abordaje diagnóstico y terapéutico, en especial en el paciente víctima de intoxicaciones de origen desconocido. ¹³

INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL :

El paracetamol (acetaminofén) es el analgésico de mayor venta a nivel mundial, con múltiples presentaciones de venta libre y el más recetado para el control térmico. Es el principal responsable de intoxicaciones por sobredosis en la etapa pediátrica por distintas causas: cálculo erróneo de la dosis, excesiva medicación por parte de los padres, uso de fórmulas de adultos para niños, errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del fármaco. La falla hepática fulminante secundaria por sobredosis de paracetamol es la primera causa de falla hepática que requiere de trasplante hepático en Reino Unido y la segunda causa en Estados Unidos.

Dosis terapéutica: niños: oral o rectal: 10 a 15 mg/kg/dosis c/4 a 6 h; vía intravenosa: neonatos: 7.5 mg/kg/dosis, niños: 15 a 20 mg/kg/dosis sin exceder de 60 mg/kg/día, adultos: 1 g/dosis sin exceder de 4 g al día vía oral o intravenosa.

En niños la dosis tóxica del paracetamol es de 150 a 200 mg/kg/dosis y en adultos o adolescentes de 7.5 a 8 g dosis total. ^{14, 21}

FISIOPATOLOGÍA :

Posterior a la ingesta el hígado metaboliza más de 90% del fármaco mediante conjugación de su grupo hidroxilo con ácido glucurónico (vía en adultos) y grupos sulfatos (vía en menores 12 años), siguiendo una cinética de primer orden. Ni el paracetamol ni sus conjugados hepáticos presentan toxicidad, 5% de oxidado en hígado por el citocromo P-450, lo que da lugar a N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI) causante de la hepatotoxicidad. A dosis terapéuticas, la pequeña cantidad de NAPQI producida es depurada mediante conjugación preferente con glutatión reducido (donante de grupos sulfhidrilo) y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptopurico; cuando los depósitos de glutatión están disminuidos 70% o más la NAPQI no podrá ser purificada en su totalidad, lo que produce un enlace covalente entre el toxico y la bicapa lipídica del hepatocito, y entre el toxico y las proteínas macromoleculares de la célula, que aromatiza a los elementos donadores de electrones, produciendo necrosis centrolobulillar. En estos casos de déficit el glutatión puede ser remplazado por grupos sulfhidrilos procedentes de la dieta o de fármacos como la N-acetilcisteína (NAC).^{14, 15, 16}

CUADRO CLÍNICO:

Se divide en 4 fases:

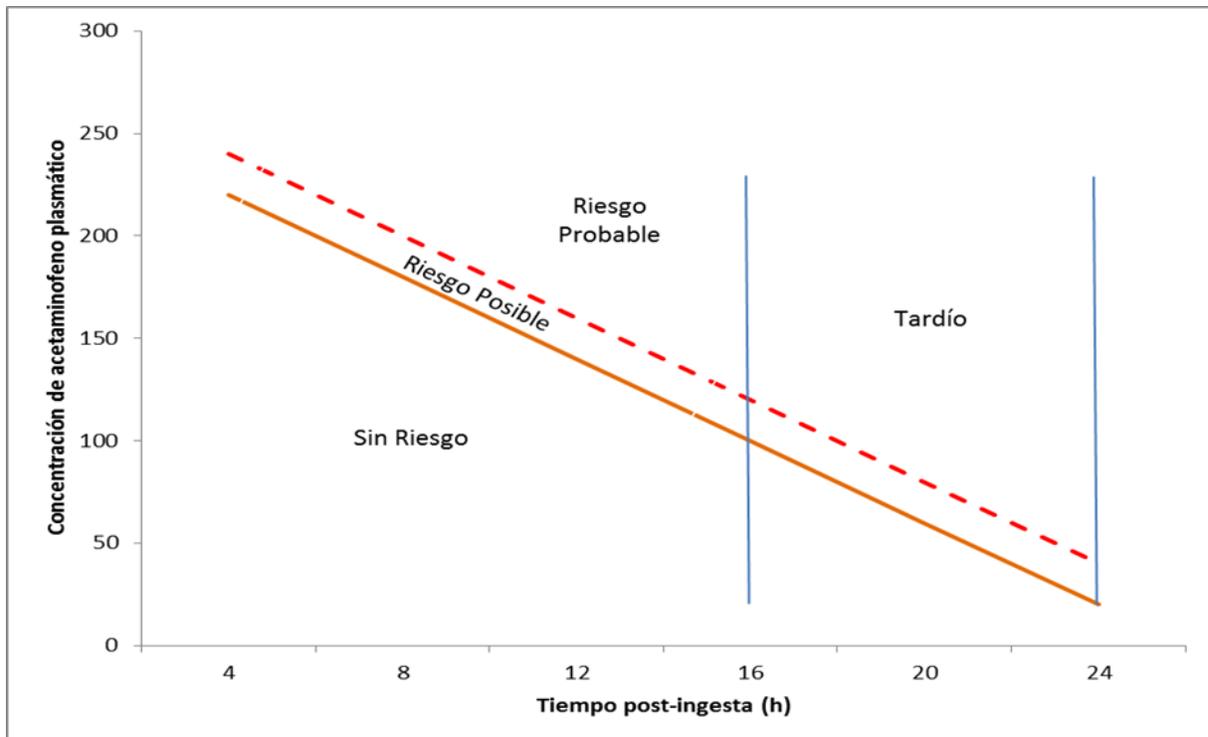
- Fase I o latente (0.5-24 h): anorexia, náusea, vómito diaforesis, palidez, malestar, general. Paciente clínicamente normal, transaminasas y tiempos de coagulación normales.
- Fase II o hepatotoxicidad (24-72 h): mejoría clínica, dolor en área hepática, oliguria, disuria, elevación de transaminasas, elevación de bilirrubinas, prolongación de tiempos de coagulación.
- Fase III (72-96 h): mayores alteraciones hepáticas y de conciencia, encefalopatía hepática, hipoglucemia, coagulopatía, entre el 4° y 5° día. Insuficiencia hepática fulminante en menos de 1% elevación severa de enzimas hepáticas: AST: > 10 000, ALT, > 4800.

- FASE IV (7-10 días): recuperación del paciente, disminución de las enzimas hepáticas o daño hepático grave, sepsis, coagulación intravascular diseminada y muerte. ^{14, 17}

- DIAGNOSTICO :

Niveles séricos de paracetamol: realizar 4 h posteriores a la ingesta y utilizar nomograma de Rumack-Matthew (figura). Valores de referencia: 10 a 20 mg/mL. Niveles séricos mayores a 200 mg/mL después de 4 h se consideran anormales. Niveles mayores de 50 mg/mL a las 12 horas sugieren daño hepático grave. Realizar biometría hemática. Tiempos de coagulación, química sanguínea, pruebas de funcionamiento renal, pruebas de funcionamiento hepático, gasometría. ^{14, 15, 16, 18, 19}

Figura 5.26.1. Normograma de Rumanck Matthew. ¹⁹.



Diagnostico diferencial

Debido a lo inespecífico de cuadro clínico en las primeras 24 h, los principales síntomas se pueden detectar hasta en etapas tardías o confundir con las siguientes patologías; gastritis, gastroenteritis, ulcera hepática, pancreatitis, hepatitis, falla hepática aguda, síndrome hepatorenal, toxicidad por setas (amatoxina), metabolopatías, enteritis y síndrome de reye. ^{20,24}

Tratamiento: 14, 16, 17. 20,22, 23, 24.

Manejo inicial:

- Iniciar ABC
- Estabilización hemodinámica.

Evitar la absorción dentro de la primera hora:

- Lavado gástrico: solución fisiológica a 0.9%
- Carbón activado: niños dosis de 0.5 mg/kg/dosis, adulto 1 mg/hg/dosis sin pasar de 50 mg. Se podrá realizar hasta las 4 h posingesta.

Revertir efectos tóxicos:

- N-acetilcisteína: actúa convirtiéndose en cisteína que llena los depósitos de glutatión a nivel hepático, depura NAPQI de forma directa, y proporciona sustrato para la sulfatación, mejora la microcirculación, tiene efecto antioxidante y disminuye el acúmulo neutrofílico en el hígado:

*Dosis :

- ✓ Vía oral o por SNG: 140 mg/kg dosis de impregnación, seguido de 17 dosis de 70 mg/kg/ c/4 h
- ✓ Vía intravenosa: 140 mg/kg/dosis de impregnación, seguido por 12 dosis de 70 mg/kg.

Se debe administrar las primeras 12 a 24 h siguientes a la intoxicación. -

Trasplante hepático :

- Factores pronósticos de probable evolución hacia el trasplante hepático en la intoxicación por paracetamol:
 - TP > 37 s a las 48 h de la ingesta
 - pH < 7.3 a las 24 h de la ingesta
 - Creatinina > 3 mg/dL
 - Encefalopatía hepática grados III o IV
 - Hipofosfatemia
 - Hiperbilirrubinemia importante .

ANALISIS

Las consultas al servicios de urgencias por intoxicaciones se encuentran dentro de las primeras causas de motivo de consulta, las manifestaciones clínicas difieren al presentado por los adultos por lo que es necesario que el personal de primer contacto debería estar capacitado en el manejo de intoxicaciones en la edad pediátrica, así como deberíamos conocer cuadro clínico y manejo de la intoxicación por paracetamol, ya que es una intoxicación frecuente en el grupo pediátrico, debido al incremento en su uso, venta de forma libre y en varias presentaciones, la alta incidencia de prescripción médica, automedicación por los padres y no considerarlo fármaco de riesgo, las intoxicaciones por ingesta de paracetamol se encuentran a la alza en nuestra población y son de carácter mortal sin un manejo adecuado,.

DISCUSION :

Se observo que la principal via de intoxicación en el grupo pediátrico es la accidental, principalmente la via de ingesta oral, ya que estas intoxicaciones ocurren en el hogar, la evolución, adecuado manejo y medidas preventivas, depende principalmente de las medidas de acción tomadas desde los hogares, así como el manejo general adecuado del paciente en medio hospitalario se lleve a cabo en tres pasos: Fase de Emergencia, Fase de Apoyo Vital, Fase de Detoxificación. Factores Pronóstico a considerar en todo paciente con intoxicación: Relación tiempo-dosis-síntomas; Tipo de tóxico y forma de presentación. Uso de métodos agresivos si es tóxico con capacidad letal importante. Aplicar nomograma dosis-pronóstico si existe.

CONCLUSIONES

Es importante que todo personal de la salud deba conocer las características especiales, diagnóstico adecuado y manejo oportuno en el paciente pediátrico intoxicado y estar preparados ante la posibilidad latente de recibir un niño con exposición a una sustancia potencialmente tóxica y poderle brindar esa atención adecuada, óptima y de calidad ya que puede ser la diferencia entre la vida y la muerte.

Además estamos obligados a educar a nuestra población sobre el manejo adecuado de sustancias tóxicas en el hogar, la prevención de intoxicaciones y debería ser parte de cualquier visita de niño sano ya que la mayor parte de las intoxicaciones ocurren en el hogar y estas se pueden evitar hasta en un 90% con acciones preventivas sencillas.

Debiera existir a nivel nacional organismos reguladores desde medidas de seguridad en envases de medicamentos tóxicos y de productos de limpieza altamente tóxicos para la población pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.,Barrueto F Jr., Gattu R, Mazer-Amirshahi M. Updates in the general approach to the pediatric poisoned patient. *Pediatric Clin North Am.* 2013;60(5);1203-20
- 2., Florecia Fernandez Barocio y col, Epidemiologia de las intoxicaciones en el servicio de urgencias pediátricas. *Archivos de Medicina de Urgencias de Mexico* 2013;5 (1): 18-24.
- 3.- Figueroa – Uribe AF. *Manual de Urgencias Toxicologicas Pediátrica.* Mexico: Intersistemas Editoriales 2010.
- 4.- Escalante – Galindo P. Epidemiologia de las Intoxicaciones Pediatricas. *Gac Med Mex* 1998; 134(5): 154-157
- 5.- Cantú-Martinez Pc. Toxicología: nociones generales. *Facultad de Salud Publica y Nutricion* 2000;1 (2):1-8
- 6.-Martin G, Belson MD. The utility of toxicologic analisis in children with suspected ingestions. *Pediatr Emerg Care.* 1999; 15: 383-7.
- 7.-Michael Shannon, MD; MPH; Ingestión of Toxic Substances By Children, *The New England Journald Of Medicine*;2000; 342:186-191 (dx, tratamiento)
- 8.-Eldridge DL, Van Eyk J, Kornegay C. Pediatric toxicology. *Emerg Med Clin North Am.* 2007; 25: 283-308.
- 9.-Tamara Mcgregor, MD, Mehjabin Parkar, MD, Shobha Rao, MD. *Am Fam Pysician, Evaluation and Management of Common Childhood Poisonings* 2009 mar 1: 79(5):397-403 (dx, tx, toxindromes)
- 10.- Christopher P. Holstege, MD. Heather A. Borek. MD. Toxindromes. *Crit Care Clin* (2012) 479-498. (toxindromes).
- 11.-Betten D, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in the critically ill poisoned patient. *J Intensive Care Med.* 2006; 21: 255-77.
- 12.-Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et al; Antidote Summit Authorship Group. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med.* 2009; 54: 386-94.

- 13.- P. Munné, J. Arteaga. General Care of the Intoxicated Patient. An Sist Sanit Navar 2003;26 Suppl 1:21-48.
- 19.- Rumanck BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Pediatrics 1975; 55(6): 871-876
- 14.- Michael J.Hodgman, Alexander R. Garrard. A Review of Acetaminophen Poisoning. Crit Care Clin 28 (2012) 499–516
- 15.-Barry H. Rumack.Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years, Clinical Toxicology, 40(1), 3–20 (2002)
- 16.- ACETAMINOPHEN TOXICITY IN CHILDREN. COMMITTEE on Drugs, Pediatrics October 2001, 108 (4) 1020-1024;.
- 17.- Tatiana Roldán,Ángelo López. Intoxicación por acetaminofén en pediatría aproximación y manejo, Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 53 (1): 56-67, enero-marzo, 2012.
- .
- 18.-Daly FF, Fountain JS, Murray L. Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. MJA. 2008; 188: 296-301.
- 19.- Rumanck BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Pediatrics 1975; 55(6): 871-876
- 20.-Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013;17(4):587-607. Holstege CP, Borek HA.
- 21,. Anker AL, Smilkstein MJ. Acetaminophen: Concepts and controversies. Med Clin North Am. 1994;12:335.
- 22,-. Pierre Gaudreault, MD. Activated Charcoal Revisited. Clin Ped Emerg Med 6:76-80 ^a 2005 Elsevier Inc..
- 23.-Adam K. Rowden,Jeffrey Norvell, David L. Eldridge,Mark A. Kirk. Updates on Acetaminophen Toxicity. Medical Clinics of North America,Volume 89 • Number 6 • November 2005
- 24,. Adam K. Rowden, Jeffrey Norvell, ,David L. Eldridge, and cols. Acetaminophen Poisoning. Clin Lab Med 26 (2006) 49–65