

Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños

(Factors affecting drug absorption in children)

Yadira Velázquez Armenta,* Alejandro A Nava Ocampo*

RESUMEN

En este trabajo se revisan, desde una perspectiva clínico-farmacológica, los procesos implicados en la absorción de medicamentos. Se hace énfasis en que los cambios fisiológicos, particularmente en lo que respecta a la absorción intestinal y en la cinética y metabolismo de los medicamentos, los que están influenciados por el proceso evolutivo durante la infancia y la niñez. Estos factores deben ser considerados en la dosificación de medicamentos ya que la dosis podrá ser, en algunos casos insuficiente, o en otros excesiva.

Palabras clave: Farmacología en niños, absorción de medicamentos, biodisponibilidad de medicamentos.

SUMMARY

From birth, the physiological changes that take place during the development and growth of the human being are multiple and very varied. Dosage in children would require adjustments according to the age, severity of the disease, and even to sex differences, especially during the adolescence when hormonal changes could influence certain enzymatic systems. The election among the different modalities from administration of medicines depends on multiple clinical and therapeutic aspects. Solid or gel oral formulations, under the action of the gastric juice, release the drug allowing it to be absorbed in the gut. Once in blood, the drug is distributed, metabolized and eliminated. This sequence of processes is known as LADME. The amount of inalterable drug that arrives at the general circulation knows like bioavailability. The drugs administered by extravascular routes must cross several cellular membranes with certain semi-permeable characteristics before reaching the general circulation. The speed at which drug is absorbed and its bioavailability depends on its own physical and chemical characteristics as well as on physiological processes and pathological alterations.

Key words: Bioavailability, drug administration routes, oral drug administration, pharmacotherapy.

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el desarrollo y crecimiento del ser humano son múltiples y variados. En los primeros meses de vida la alimentación es exclusivamente a base de leche materna o algún sucedáneo de ésta y al iniciar su ablactación el niño amplía su relación con el niño y su medio ambiente. Si bien el efecto no ha sido estudiado adecuadamente, los cambios evolutivos deben influir en la absorción y metabolismo de fármacos. Incluso, la dosificación de muchos medicamentos en los niños, se basa en la extrapolación de la dosis recomendada en adultos, lo que suele ser con frecuencia, incorrecta.¹ En la adolescencia, a pesar de cambios de relevancia fisiológica, psicológica y social quedan aún sin estudiar la manera en que influyen en la

farmacocinética y farmacodinamia de muchos medicamentos.

En teoría las pautas de dosificación en niños deben ajustarse por la edad, las circunstancias fisiopatológicas que enfrentan e incluso a las diferencias que por género puedan existir en los púberes, que es una etapa en la que los cambios hormonales podrían influir sobre determinados sistemas enzimáticos. Aun cuando la dosis recomendada consideran un adecuado margen de seguridad y eficacia, el conocimiento básico de los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos permiten comprender las implicaciones farmacológicas de los cambios fisiológicos que ocurren en los niños y su repercusión en la terapéutica. Así, cada médico podrá entender situaciones particulares al indicar la administración de un medicamento, que a la dosis recomendada puede ser insuficiente, excesiva o adecuada para el niño. En este trabajo se revisa el proceso de absorción en una perspectiva clíni-

* Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México.

co-farmacológica, con la finalidad de facilitar la comprensión de algunas de las condiciones que influyen en la absorción de los medicamentos en los niños que pueden modificar la respuesta deseada.

APEGO AL TRATAMIENTO

En los enfermos valorados con el objeto de conocer la concentración de un medicamento, es indispensable que el enfermo, o las personas responsables de administrar éste, están conscientes de la enfermedad y de la importancia de la administración adecuada y responsable del medicamento; del apego a la dosis e intervalo en que recibirá el medicamento y la duración del tratamiento, dependerá en gran parte el éxito del tratamiento. Si el paciente recibe el medicamento en una forma tardía, parcial e inadecuada, no se obtiene la respuesta terapéutica deseada por el médico y anhelada por el paciente.

La elección entre las diferentes modalidades de administración de los medicamentos depende de múltiples aspectos clínicos y terapéuticos. Por ejemplo, en el paciente recién nacido prematuro se prefiere la administración por vía intravenosa debido a que la función gastrointestinal y hepática no ha alcanzado todavía su grado máximo de madurez fisiológica y, por lo tanto, la absorción de los medicamentos es defectuosa. Además, la escasez de masa muscular dificulta el uso de la vía intramuscular. En recién nacidos a término y en los pacientes pediátricos de mayor edad, la vía de administración preferente es la oral. Por otra parte, durante la presencia de vómito y diarrea en un paciente pediátrico de cualquier edad se prefiere la vía intravascular tanto para la administración rápida y adecuada de líquidos y electrolitos como para la administración de los medicamentos que se requieran. Sin embargo, también se debe considerar la disponibilidad y costo de los medicamentos en sus diferentes presentaciones.

Para poder decidir en forma adecuada ante una situación clínica a la que nos enfrentemos, en la selección de un medicamento y la vía de administración deberán considerarse los múltiples factores que podrían afectar el apego al tratamiento, mismo que dependen tanto de la persona responsable de la administración del medicamento como del paciente. Por ejemplo, la frecuencia de la dosificación, la dificultad para administrar el tratamiento, la duración del tratamiento y la edad del niño. El costo del tratamiento también podría, en muchos casos, ser un factor decisivo para el paciente. Todos estos factores se hacen más complejos cuando se administra una politerapia.

PROCESO "LADME"

Entiéndase como medicamento a la presentación final, en su forma comercial, de uno o más principios activos contenidos en un vehículo o excipiente farmacéutico. Las diferentes formulaciones orales, bajo la acción principalmente del jugo gástrico, liberan al fármaco del vehículo farmacéutico permitiendo la exposición del fármaco a las velocidades intestinales para su absorción principalmente en el intestino delgado. Una vez en el torrente sanguíneo, el fármaco se distribuye, metaboliza y elimina. Esta secuencia de procesos se conoce con la nomenclatura LADME (*Figura 1*). Aunque se estudia por separado con fines académicos, en la realidad todo el proceso LADME ocurre en forma simultánea hasta que se agota el fármaco disponible para liberarse, absorberse, distribuirse, metabolizarse o eliminarse.²

Antes de recibir la autorización para su uso comercial, los medicamentos son sometidos a diversas pruebas, entre las que destacan la de disolución en la que se demuestra que una cápsula, una tableta o cualquier otra presentación no líquida, se disuelve adecuadamente al exponerse a un pH semejante al gástrico, liberando al fármaco del vehículo farmacéutico. Las diferentes presentaciones farmacéuticas para administración oral (cápsulas, tabletas, grageas, etc.) tienen diferentes perfiles de disolución. Un fármaco puede ser producido por varias compañías farmacéuticas. Sin embargo, dos tabletas, conteniendo un mismo principio activo, producidas por diferentes compañías farmacéuticas podrían mostrar diferentes perfiles de disolución si los excipientes son diferentes en cantidad y calidad, afectando directamente a la absorción del medicamento. En los medicamentos

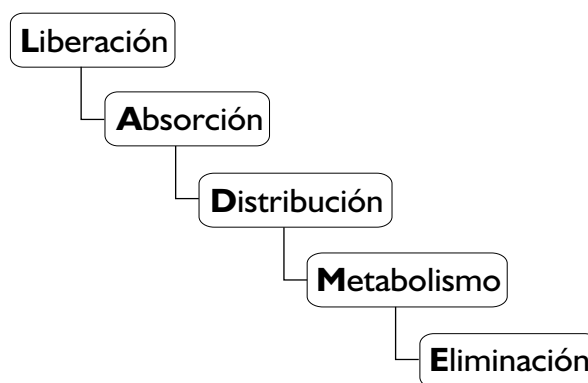


Figura 1. Secuencia del proceso que sigue un fármaco desde su administración hasta su eliminación, conocido por la nomenclatura LADME. En la realidad, todo el proceso ocurre en forma simultánea hasta que se agota el fármaco disponible para liberarse, absorberse, distribuirse, metabolizarse o eliminarse.

preparados como soluciones y suspensiones, los fármacos se encuentran disueltos o suspendidos en un vehículo líquido y por lo tanto su absorción se facilita.

La cantidad de fármaco inalterado que llega a la circulación general se conoce como biodisponibilidad. Ésta se evalúa en un grupo de voluntarios sanos a los que se les administra por vía intravenosa una dosis específica de un fármaco en su presentación comercial con la finalidad de medir la cantidad que llega al torrente sanguíneo. Después de un tiempo suficiente para permitir la eliminación total de la dosis intravenosa, se les administra la misma dosis en su presentación comercial para administración extravascular, por ejemplo en tableta. La cantidad absorbida por vía extravascular se expresa en forma porcentual con respecto a la cantidad en sangre del fármaco administrado por vía intravascular.

ABSORCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Los fármacos administrados por vía extravascular deben atravesar varias membranas celulares con ciertas características semipermeables antes de llegar a la circulación general. Estas membranas actúan como barreras biológicas que, en muchos de los casos de forma selectiva impiden el libre paso de las moléculas del fármaco. Las membranas celulares se componen fundamentalmente de una matriz lipídica bimolecular que contienen colesterol y fosfolípidos. La matriz lipídica proporciona estabilidad a la membrana y determinan sus características de permeabilidad. En ella se encuentran intercaladas macromoléculas proteicas de volumen y composición variables. Algunas de estas proteínas de la membrana participan en el proceso de transporte y también pueden tener la función de receptores para la regulación de las funciones celulares. Los fármacos pueden atravesar las barreras biológicas por diferentes procesos incluyendo difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo, y pinocitosis.

Es por ello que la cantidad de fármaco absorbido por vía extravascular será, en la mayoría de los casos, menor a la que teóricamente ingresaría al paciente en caso de haber sido administrado por vía intravascular. Excepto por segmentos limitados del aparato digestivo en donde la circulación venosa drena tanto al sistema porta como a venas afluentes directas de la vena cava inferior, la cantidad de fármaco absorbido en el intestino llegará al hígado en donde generalmente será sometido a uno o más procesos metabólicos. La cantidad de fármaco que se metaboliza durante el paso de la sangre por el hígado se conoce como "efecto del primer paso".³ En un sentido práctico, es muy difícil determinar por separado las cantidades exactas del fármaco no absorbido del que se metaboliza por efecto del primer

paso. Generalmente se cuantifica la cantidad que finalmente llega a la circulación sanguínea con respecto a la que realmente se administró por vía oral, como medida de biodisponibilidad. Sin embargo, las dosis de los medicamentos están diseñadas para que, a pesar de las pérdidas que ocurran, estará disponible en la sangre para su distribución sistémica, una cantidad de fármaco terapéuticamente útil.

CAUSAS DE BAJA BIODISPONIBILIDAD

La velocidad a la que se absorbe un fármaco y su biodisponibilidad, depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los procesos fisiológicos y de las alteraciones patológicas debidas a la enfermedad del paciente.⁴ Sin embargo, pueden influir de manera relevante, la

Cuadro 1. Factores que pueden afectar la absorción de los fármacos.

Factores fisicoquímicos	Factores fisiológicos
• Peso molecular	• Superficie del área de absorción
• PH, pKa	• Volumen del líquido en el sitio de administración
• Grado de ionización	• Presencia o ausencia de enzimas necesarias para la biotransformación
• Coeficiente de partición lípido-agua	• Vaciamiento gástrico, pH, tránsito gastrointestinal
• Permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción	• Afinidad por proteínas plasmáticas o tejidos
• Tamaño de partícula	• Glicoproteínas P

Cuadro 2. Diferencias fisiológicas que afectan la absorción de los medicamentos en la etapa neonatal con respecto a un niño con adecuado desarrollo.

	Recién nacidos a término	Neonatos (1 día-mes)
pH gástrico	1 a 3	>5
Tiempo de vaciamiento gástrico	↓ o variable	↓ o variable
Área de superficie intestinal	↓	↓
Tiempo de tránsito intestinal	↓	↓
Función pancreática y biliar	Muy inmaduro	Inmaduro
Flora bacteriana	Muy inmaduro	Inmaduro
Actividad enzimática	Muy inmaduro	Inmaduro
Velocidad y extensión de la absorción	Variable	Variable
Efecto del primer paso	Muy reducido	Reducido

edad, la presencia de alimento o la administración simultánea de otros medicamentos (*Cuadros 1 y 2*).

a) **Factores fisicoquímicos.** Las moléculas de peso relativamente elevado y de gran tamaño atraviesan las membranas celulares con dificultad; en cambio, las moléculas no ionizadas cruzan con mayor facilidad las barreras celulares. La relación entre el carácter ácido o básico de una molécula y el pH del medio, facilitan o dificultan la absorción de los fármacos. Aun las moléculas ionizadas de tamaño molecular pequeño, no atraviesan las barreras lipídicas. El carácter lipofílico de las moléculas representado por el coeficiente de partición octanol-agua (Log Poct) afecta el paso de los fármacos por las membranas celulares y los que son poco solubles en agua tienen una baja biodisponibilidad.

b) **Factores fisiológicos:** Antes de alcanzar la circulación general, un fármaco debe atravesar la pared intestinal, incorporarse al sistema porta y cruzar el hígado; en ambos sitios pueden ocurrir procesos metabólicos. Muchos fármacos que tienen una baja biodisponibilidad por los cambios en el primer paso como ocurre con el alprenolol, hidralazina, isoproterenol, lidocaína, meperidina, morfina, nifedipina, nitroglicerina, propanolol, testosterona, y verapamilo. En casos como el isoproterenol, noradrenalina, y testosterona, el metabolismo hepático es tan completo que su biodisponibilidad es prácticamente de cero por lo que su administración oral no puede ser usada con fines terapéuticos.

Algunos fármacos producen metabolitos activos, y las consecuencias terapéuticas del primer paso afectan significativamente a la contribución del fármaco y del metabolito a los efectos farmacológicos que pueden ser tanto deseables como tóxicos. Por ejemplo, el ácido valproico se metaboliza extensamente por vía hepática, formando 13 metabolitos, algunos de ellos con acción terapéutica.⁵

VACIAMIENTO GÁSTRICO

En los neonatos, el vaciamiento gástrico y la peristalsis intestinal son irregulares e impredecibles. Su vaciamiento gástrico es lento (entre 6 a 8 horas) tanto en los recién nacidos como en los lactantes y la absorción intestinal de medicamentos puede ser lenta con respecto a lo que acontece en niños mayores. Por otro lado, el vaciamiento gástrico de líquidos claros es más rápido que la leche o los sólidos, por lo que la forma ideal de administración oral en los niños es en solución acuosa.

TRÁNSITO GASTROINTESTINAL

La permanencia insuficiente del fármaco en el aparato digestivo, como consecuencia de enfermedades gastrointestinales: las que suelen acompañarse de un incremento en la peristalsis, es una de las causas de una baja biodisponibilidad de los medicamentos. Si el fármaco no se disuelve con facilidad o si es incapaz de atravesar adecuadamente el epitelio intestinal (fármacos polares o muy ionizados) el tiempo en que permanece en el lugar de su absorción, puede ser insuficiente. En estos casos, la biodisponibilidad no sólo es baja, sino que puede variar ampliamente. Otros factores que modifican la biodisponibilidad de los fármacos son: la edad, el sexo, la actividad física, las variaciones genéticas que hay en ciertas enzimas hepáticas, el estrés, las enfermedades que se acompañan de vómito, la aclorhidria, los síndromes de absorción intestinal deficiente, y la resección de un amplio segmento intestinal.

PH GÁSTRICO

Los recién nacidos pretérmino tienen aclorhidria relativa, lo que puede favorecer la biodisponibilidad de fármacos ácidos, como penicilina, cefalexina y eritromicina. El pH gástrico es neutro al nacimiento y disminuye su pH a valores ácidos (entre 1 y 3); en las primeras 24 horas el pH aumenta y lentamente hasta volverse neutro al octavo día del nacimiento.⁶ A la edad de 3 años, el pH gástrico y la producción es similar al de los adultos. En circunstancias de un ayuno preoperatorio, los niños, después de 8 horas o más de ayuno, tienen un pH gástrico 1.75 ± 0.78 y el volumen ácido gástrico es de 0.78 ± 0.44 mL/kg. Mientras que después de estar sometidos a un ayuno de 2 a 3 horas, con líquidos claros, el pH aumenta a 3.18 ± 0.61 y su producción ácida disminuye a 0.40 ± 0.29 mL/kg.⁷ Debido a que algunos medicamentos son inestables en un medio ácido, como la amoxicilina y la eritromicina, su administración después de varias horas de ayuno, podría disminuir su biodisponibilidad.

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

La actividad de las enzimas pancreáticas e intestinales y la secreción de ácidos biliares, es menor en los lactantes menores de cuatro meses, pues presentan inmadurez en su función biliar y escasa secreción de ácidos biliares, lo que puede afectar la absorción de medicamentos lipofílicos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hay ciertas interacciones farmacológicas que afectan la absorción de los medicamentos y reducen su biodisponi-

bilidad. Por ejemplo, a) la formación de complejos entre las tetraciclinas y los iones metálicos polivalentes, b) la hidrólisis debida al ácido gástrico o a las enzimas digestivas en la penicilina y el palmitato de cloramfenicol, c) la sulfo-conjugación del isoproterenol en la pared intestinal, d) la adsorción de la digoxina por la colestiramina, y el metabolismo por la microflora intestinal.

La administración concomitante de suplementos vitamínicos que contienen hierro y calcio, interfieren con la absorción de levotiroxina, tetraciclinas, ciprofloxacina, captopril y ácido fólico.

Además, hay un sistema de proteínas ubicadas en las membranas de las células intestinales, conocidas como glucoproteínas P, que actúa como un sistema de expulsión rápida del fármaco que cruza la membrana celular. Estas glucoproteínas pueden reducir la biodisponibilidad de fármacos como corticosteroides, digoxina y celiprolol.^{8,9}

OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Administración rectal. La administración rectal puede resultar útil en pacientes que no pueden ingerir medicamentos y su administración por vía intravenosa se dificulta o no se encuentra debidamente justificada. Por la vía rectal se aprovecha la doble circulación que tiene el recto, que permite que cierta porción de los medicamentos pase directamente a la circulación sanguínea sin cruzar el hígado a través del sistema porta. El midazolam y la atropina son más efectivos cuando se administran en forma rectal que cuando se administran en forma de inyección intramuscular. Sin embargo, los supositorios son la forma de administración cuya absorción suele ser variable, como acontece con algunos fármacos, como paracetamol;¹⁰ además, tienen menor aceptación en los niños.

Administración intramuscular. La administración de medicamentos por vía intramuscular depende de la vascularidad de la zona muscular. En neonatos el flujo sanguíneo muscular es menor, mientras que los lactantes tienen una mayor densidad de capilares que los niños de mayor edad. La penicilina, amikacina, clindamicina y cefalotina, administrados por vía intramuscular, se absorben de manera más eficiente en los neonatos y en los lactantes que en los niños de mayor edad y los adultos. Esta vía de administración es dolorosa y no debe ser usada en forma rutinaria.

Administración tópica. La absorción percutánea es directamente proporcional al grado de hidratación y al área expuesta de la superficie corporal, pero es inversamente proporcional al grosor de la piel. Para ciertas enfermedades dermatológicas, la vía de administración tópica es fácil y rápida para lograr el efecto deseado. La

absorción transdérmica de los medicamentos es mayor en los niños, especialmente en los neonatos, debido al menor espesor de la epidermis y del estrato córneo. Esto puede resultar relevante cuando se administran esteroides por vía tópica.

Administración inhalada. Esta vía ofrece un acceso rápido a la circulación general, debido a la superficie que ofrecen los alvéolos y la vascularización del sistema respiratorio. Esta ventaja es especialmente útil para la administración de anestésicos generales inhalados. Sin embargo, la administración de medicamentos por esta vía se usa principalmente para obtener un efecto local inmediato en vías aéreas. Cabe mencionar que una fracción del medicamento es absorbida, sea a través del parénquima pulmonar o por la ingestión no intencional del medicamento durante su administración inhalada.

Otras vías. Hay otras vías de administración cuyo efecto es bastante localizado. Por ejemplo, la administración ótica, oftálmica y nasal. La administración de medicamentos por cualquiera de estas vías puede ser relevante en personas alérgicas.

Los anestesiólogos suelen administrar anestésicos locales mediante técnicas de bloqueo central, con la finalidad de producir anestesia regional en procedimientos quirúrgicos mayores con riesgos menores, ya que implica menor riesgo que el de la anestesia general. Una técnica especial es la del bloqueo caudal, que consiste en la administración de anestésicos locales: como lidocaína, bupivacaína, ropivacaína en el espacio epidural en la región caudal. El tiempo en el que se alcanza la máxima concentración de estos anestésicos locales en plasma es, aproximadamente, de 35 minutos para lidocaína, de 30 minutos para bupivacaína y de 60 minutos para ropivacaína.¹¹ Estas diferencias se deben principalmente a las características lipofílicas del anestésico, y los efectos sistémicos adversos relacionados con los niveles plasmáticos, cuando los niños aún están sometidos al procedimiento quirúrgico o se encuentran en el posoperatorio inmediato.

En resumen, en la generalidad de los medicamentos administrados por vía oral, el jugo gástrico libera el fármaco (aunque en algunos es preciso protegerlos del ácido). Los administrados por vía extravascular deben atravesar membranas celulares semipermeables, antes de llegar a la circulación general. En el torrente sanguíneo el fármaco se distribuye, metaboliza y elimina. La biodisponibilidad corresponde a la concentración del fármaco en la circulación general. La velocidad con que se absorbe un medicamento y su biodisponibilidad dependen de las características fisicoquímicas del compuesto químico y de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo recibido por CONACYT y declaramos no haber recibido algún apoyo de la industria farmacéutica.

Referencias

- Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetics differences from a database derived from therapeutic drug literature. *Toxicol Sci* 2002; 66: 185-200.
- Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 667-86.
- Hall SD, Thummel KE, Watkins PB, Lown KS, Benet LZ, Paine MF et al. Molecular and physical mechanisms of first-pass extraction. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 161-66.
- Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 43-50.
- Bello-Ramírez AM, Carreón-Garabito BY, Nava-Ocampo AA. Do structural properties explain the anticonvulsant activity of valproate metabolites? A QSAR analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 475-81.
- Dumont RC, Rudolph CD. Development of gastrointestinal motility in the infant and child. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 655-71.
- Moyao-García D, Corrales-Fernández MA, Blanco-Rodríguez G, Sánchez-Hernández E, Nava-Ocampo AA. Benefits of oral administration of an electrolyte solution interrupting a prolonged preoperative fasting period in pediatric patients. *J Ped Surg* 2001; 36: 457-9.
- Dilger K, Schwab M, Fromm MF. Identification of budesonide and prednisone as substrates of the intestinal drug efflux pump P-glycoprotein. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 578-83.
- Cornaire G, Woodley J, Hermann P, Cloarec A, Arellano C, Houin G. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates *in vitro* and *in vivo*. *Int J Pharm* 2004; 278: 119-31.
- Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. *Paed Anaesth* 1998; 8: 451-60.
- Nava-Ocampo AA, Bello-Ramírez AM. Lipophilicity affects the pharmacokinetics and toxicity of local anaesthetic agents administered by caudal block. *Clin Experimental Pharmacol Physiol* 2004; 31: 116-8.

Correspondencia:

M en C. Yadira Velázquez Armenta,
Departamento de Farmacología Clínica,
Hospital Infantil de México "Federico Gómez",
Dr. Márquez 162, Colonia Doctores
México DF. C.P. 06720.

La salsa picante vence a la gentamicina para la prevención de la salmonelosis. En experimentos preliminares, investigadores de la Universidad de California hallaron que la salsa picante puede proteger frente a la salmonela. La salsa contiene tomate, cebolla, hierba cilantro y pimienta verde, y parece ser que un compuesto que se encuentra en las hojas de cilantro verde, llamado dodecenal, no solamente elimina la *Salmonella choleraesuis in vitro*, sino que es dos veces más potente que la gentamicina. Este hallazgo podría explicar porqué los residentes en México no desarrollan salmonelosis mientras que los visitantes, expuestos a alimentos contaminados con salmonela, sí lo hacen. (*Science News* 2004; 165: 397). Tomado de: *MTA-Pediatría, 2004 Vol. XXV, N° 12*