

# La medicina basada en evidencia en 1948: visión desde 2005

Prof. Arturo Martí Carvajal\*

## RESUMEN

*Con raíces en 1630, época del nacimiento de la filosofía moderna, la medicina basada en la evidencia, paradigma cartesiano, con influencia de Bacon, ha llegado para quedarse durante un buen tiempo, sólo éste lo dirá. A la luz de los conocimientos actuales de epidemiología y bioestadística clínicas, la intención fue analizar el primer ensayo clínico aleatorizado, en el ámbito mundial, realizado en 1948. El examen fue realizado con las guías del grupo de medicina basada en la evidencia, de la Universidad de McMaster, Canadá. Para calcular el número necesario de pacientes a tratar se utilizaron el Catmaker® (Universidad de Oxford) y el Calculador en Epidemiología Clínica® (Universidad de Carabobo, Venezuela). Bajo esta perspectiva, se determinó que el tratamiento de 5 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con estreptomycin IM (2 g/día), dividida en cuatro dosis, por al menos 4 meses, impide 1 muerte a los 6 meses. Este fue el aporte sustantivo de aquel ensayo clínico aleatorizado.*

*Palabras clave: Medicina-basada en evidencia. Ensayo clínico aleatorizado. Número necesario de pacientes a tratar. Tuberculosis. Estreptomycin.*

## SUMMARY

*With roots in 1630, time of the birth of the modern philosophy, evidence-based medicine, cartesian paradigm, with Bacon's influence, has arrived to stay during a long time; how long will it stay? The time will talk about it. By using the current knowledge of clinical epidemiology and biostatistics, it was analyzed the first randomised*

*clinical trial, which was done in 1948. The users' guides to the medical literature from Evidence-Based Medicine Working Group (McMaster University, Hamilton, Canada) were used to carry out the critical appraisal.*

*Number needed to treat was calculated using Catmaker® and Calculator in clinical epidemiology® software. This study determined that the streptomycin by intramuscular route (2 g/day), at least by 4 months, avoided 1 death in 6 months. This was the impact supplied by that randomized controlled trial.*

*Key words: Evidence-based medicine. Randomized controlled trial. Number needed to treat. Tuberculosis. Streptomycin.*

## INTRODUCCIÓN

“Cualquiera que crea que se puede acomodar la misma cosa a cualquier persona es un inmenso tonto, ya que la medicina no se practica sobre el género humano en general, sino sobre cada individuo en particular”. Henry de Mondeville.

Medicina basada en la evidencia (MBE), término propuesto en 1990 por el Prof. Gordon Guyatt, de la Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá, ha sido definido como: “uso concienzudo, juicioso y explícito de las mejores evidencias disponibles para la toma de decisiones sobre el cuidado de la salud del individuo” (1), expresión que guarda similitud con la “Medicina fundada sobre demostraciones infalibles”, formulada por Descartes en 1630. Con los estudios de Pierre Charles Alexander Louis (1787-1872), en la Francia de 1836,

\*Dpto. de Salud Pública, Unidad de Epidemiología Clínica, Universidad de Carabobo y Centro Colaborador Venezolano de la Red Iberoamericana de la Colaboración Cochrane, Venezuela.

y su propuesta del razonamiento numérico aplicado a la observación clínica, se inicia lo que hoy se conoce como epidemiología clínica (2), a la sazón, plataforma racional de este paradigma (3).

Posteriormente, Feinstein, en Yale (4), y Sackett con su grupo en la Universidad de McMaster (5) impulsan el análisis crítico de la literatura médica, para mediante la aplicación de la filosofía cartesiana, diseccionar los resultados de las investigaciones clínicas, en la búsqueda de la validez (verdad) de tales conclusiones, decantación actualizada de la propuesta de Descartes.

En este artículo se pretende sumergirnos en el tiempo para realizar el análisis crítico al considerado, en el orden mundial, como el primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) (6-8), ya detentando los conceptos epidemiológicos y estadísticos actuales, 374 años después de lo propuesto por Descartes.

#### MATERIAL Y MÉTODO

La práctica de la MBE tiene cuatro etapas: formulación de una pregunta clínica, búsqueda en la literatura médica, análisis crítico de la evidencia y, por último, aplicación de los resultados (9).

La etapa de formulación de una pregunta clínica se inicia en cualquier ambiente clínico (9), y es la traducción práctica de un problema en particular, que forjará la búsqueda de una respuesta: información clínicamente relevante para la toma de la mejor decisión médica. La práctica de la clínica basada en la evidencia requiere el acceso y la evaluación de la información de mayor calidad que sea relevante al problema del paciente, a la luz de esa mejor evidencia los médicos pueden ayudar al enfermo, respetando las preferencias y valores del aquejado (10).

Según las crónicas periodísticas de la época, en la Venezuela de 1943, la tuberculosis (TBC) era un severo problema de salud pública; hubo 3 808 defunciones por esa enfermedad. Es imaginable que los médicos de entonces estuvieran indagando cómo prevenirla, reducir la tasa de mortalidad por ese padecimiento y reducir, innegablemente, la letalidad. Es probable que se hayan formulado esta interrogación ¿Cuál será la eficacia y seguridad de una terapia comparada con la actual para reducir la mortalidad de la TBC pulmonar? Esta duda posee 4 componentes: el paciente (TBC pulmonar); la intervención (la experimental); la comparación (la

terapia estándar, la mejor para aquel período) y el cuarto componente es el desenlace (la mortalidad).

Denodados esfuerzos se realizaban para buscar alternativas al reposo; la mejor evidencia terapéutica disponible (*Gold standard*, patrón de referencia o criterio de comparación), pero es probable que se basara sólo en la experiencia clínica, el empiricismo de Bacon, más que en el racionalismo cartesiano.

En 1943, Waksman y col., a partir de una cepa de *Streptomyces griseus*, aislaron a la estreptomycinina, en *Rutgers University* en Nueva Jersey (7,11), aminoglicósido con potente acción contra el bacilo tuberculoso, entre otros. Los reportes de los resultados del tratamiento de la infección tuberculosa experimental superaban a los obtenidos con otros quimioterápicos (6). No obstante, las conclusiones de los estudios clínicos de TBC eran promisorios (12) pero no concluyentes (6).

El 30 de octubre de 1948 es publicado, en el *British Medical Journal* (6), el primer ensayo clínico aleatorizado y, precisamente, mostrando los resultados de la comparación entre la estreptomycinina y el reposo hospitalario en pacientes con TBC pulmonar. Los primeros pacientes con TBC entraron en el estudio en 1947 (6,7). Ese día es un hito en los ensayos clínicos.

¿Cuándo y cómo se enteraron exactamente los médicos venezolanos de tal hallazgo? Es una incógnita que pudiera ser difícil de responder, mas no imposible de revelarla. A través de una entrevista personal con el Prof. Luís Lozano Gómez, Dr. *Honoris Causa* de la Universidad de Carabobo, realizada el viernes 18 de marzo de 2005, en su casa de habitación, entre las 4 y 5:30 p.m., haciendo gala de su memoria, a sus 93 años de edad, ilustró sobre aquel hecho. El ilustre entrevistado no recuerda justamente la fecha, pero que no ha debido transcurrir un largo período desde el día de esa publicación, pues toda investigación sobre la TBC llegaba a nuestro país inmediatamente, gracias a través de su insigne maestro y padre profesional, el Prof. Dr. José Ignacio Baldó Soulés (San Cristóbal, Táchira, 1 de agosto de 1898; Caracas, 20 de noviembre de 1972). Según el Dr. Lozano, apureño de nacimiento, figura cimera en la lucha contra la TBC en Carabobo, el Dr. Baldó poseía una vasta red de información científica sobre el tema, gracias a sus relaciones internacionales, que hacía del conocimiento de manera inmediata a sus compañeros de trabajo. Esta última información ha sido reiterada por el Dr. Felipe Martín Piñate, miembro de la Academia de

Medicina, y alumno del Dr. Baldó.

En 1948, sólo existían el correo convencional, el telégrafo y la radio. En definitiva, se enteraron a través del catedrático de la época: Prof. José Ignacio Baldó. (Figura 1). De esta manera damos por finalizada la segunda etapa de la práctica de la MBE: la búsqueda de la evidencia. Con la presencia de la INTERNET, el correo electrónico y el envío gratuito de las tablas de contenidos de las revistas médicas periódicas, hoy la obtención de la información es inmediata.



Figura 1. José Ignacio Baldó y sus alumnos. De izquierda a derecha: Drs. Alberto Angulo, Luís Lozano Gómez, Rogelio Valladares, José Ignacio Baldó, Ángel Larralde (hijo), Gustavo García Galindo y Carlos Ayala Páez. Hospital Universitario de Caracas, 1957. Esta fotografía ha sido posible reproducirla por la bondad del Dr. Lozano, a partir del original que muestra en su casa de habitación. Los nombres de los dos últimos galenos fueron obtenidos por la gentileza del Dr. Felipe Martín Piñate.

Después de obtener la evidencia, viene la tercera etapa de este paradigma: la evaluación de la evidencia. ¿Eran válidos esos resultados? ¿Cómo determinarlo? Si eran válidos, ¿Se podrían aplicar a los pacientes venezolanos con TBC?, vale decir, ¿Se parecían los pacientes venezolanos a sus pares ingleses con TBC?; ¿Eran generalizables los resultados, esto es, ¿cuál era la validez externa?; en esta época, globalizables? ¿Cuán segura (eventos adversos) era la estreptomycin? Lo que es cierto es que ese estudio marcó la pauta en la era de los

ensayos clínicos: se inició la aleatorización de los integrantes de tales estudios (13).

Trasladémosnos en el túnel del tiempo y con las herramientas de hoy, 2005, hagamos la evaluación de la evidencia. Utilicemos para ello las guías mencionadas. (14-16)

1.- ¿Son válidos los resultados de este ensayo con fines terapéuticos?

1.1. ¿Hubo asignación aleatoria de los pacientes en los grupos de tratamiento? En este estudio, hoy denominado ECA de tipo exploratorio, sí hubo asignación aleatoria; la cual fue concebida por el Prof., posteriormente Sir, Austin Bradford Hill mediante números aleatorios, para cada sexo y centro colaborador. ¿Hubo ocultamiento de la aleatorización? Sí, sólo él conocía la secuencia de aleatorización, el resultado de la asignación se suministraba en sobres sellados. La importancia de este paso ha sido objeto de numerosas publicaciones (17-19).

1.2. ¿Fue el seguimiento de los pacientes lo suficientemente largo y completo? La cohorte fue seguida durante 6 meses, lo suficiente como para obtener el desenlace previsto.

1.3. ¿Fueron los pacientes analizados en los grupos a los cuales se asignaron mediante aleatorización? Sí. Hubo lo que hoy se conoce como análisis por intención de tratamiento (20,21).

De acuerdo con la evaluación, este estudio fue válido en 1948 y también en el 2005. Las posibilidades de sesgo de selección y de análisis eran remotas puesto que hubo asignación por azar a los dos grupos de comparación: estreptomycin y hospitalización versus hospitalización. Hubo evaluación de cada individuo en cada rama y fueron seguidos por suficiente tiempo.

Por tanto, desde el punto de vista de la validez interna, el médico podía confiar en el estudio y continuar su lectura.

2. Preguntas secundarias:

2.1. ¿Tanto los pacientes como los médicos tratantes desconocían el tratamiento que se les suministraba?

Sólo los pacientes estaban “enmascarados”. Era un ensayo simple ciego.

2.2. ¿Los grupos eran tratados igualmente, aparte del tratamiento experimental?

Es decir, ¿Hubo co-intervención? Sí. La diferencia estaba en la estreptomycin. En los

pacientes del grupo control hubo medidas terapéuticas adicionales, sólo si aquellas eran necesarias.

- 2.3. ¿Los grupos eran similares al inicio del estudio?  
Sí. Ese fue el impacto y el legado del Dr. Bradford Hill: el uso de la aleatorización.
3. ¿Cuáles fueron los resultados?
- 3.1. ¿Cuál es la magnitud del efecto?

Para ese entonces, los autores reportaron “28 pacientes del grupo S (Streptomycin) (51 %) y sólo 4 del grupo C (Control) (8 %) presentaron mejorías radiológicas considerables (la probabilidad de que tal diferencia ocurriese por el chance es menos de 1 en un millón)”. Igualmente, “Hubo una mayor mortalidad entre masculinos en ambos grupos: murieron dos de 22 masculinos del grupo S y 8 de 21 en el grupo C, comparados con 2 de 33 femeninos del grupo S y 6 de 31 del grupo C, pero la diferencia no es significativa”. Por simple observación se concluye que el tratamiento experimental era mejor que el convencional y, según el sexo, no había diferencia de mortalidad. Los autores no mostraron la famosa P. Esos resultados eran clínicamente importantes y seguramente estadísticamente significativos. Hoy lo hubiésemos complementado con la siguiente medida de efectividad clínica: el número de pacientes a tratar (NNT); la cuantificación del beneficio clínico de una intervención en esta etapa de la MBE (22,23). Para poder calcular el NNT es necesario previamente realizar los cálculos de las reducciones relativa (RRR) y absoluta del riesgo (RAR) y los incrementos absoluto (IAB) y relativo del beneficio (IRB), ello se efectuó con dos programas: 1. Catmaker®, producido por el Centro de Medicina basada en la Evidencia (Universidad de Oxford) y 2. el “Calculador de Epidemiología”® (Universidad de Carabobo). El resumen del análisis se muestra en el anexo 1.

Los autores decidieron evaluar la efectividad mediante dos desenlaces clínicos: muerte y evolución radiológica favorable. Con el primero, se presumía que el tratamiento experimental reducía el riesgo de un evento desfavorable: El NNT era 5. Para el segundo desenlace, el supuesto era el tratamiento experimental incrementa la probabilidad de un evento favorable: el NNT fue 2. ¿Qué significa esto? Si el médico utilizaba la estreptomycinina en cinco pacientes con TBC pulmonar prevenía una pérdida. Si el galeno recetaba estreptomycinina en dos

pacientes favorecía la evolución radiológica favorable en 1. Desde el punto de vista estadístico, ¿estos resultados eran significativos? La P no fue mostrada por los autores, sólo la mencionan.

- 3.2. ¿Cuán precisos eran los resultados?

Esta interrogante se hubiese contestado con el cálculo de los intervalos de confianza (IC) (24). Para el desenlace “muerte” el IC95 % fue 3 a 17; para evolución radiológica favorable el IC95 % es 2 a 4. ¿Cómo se interpretan los resultados de los IC95 %? De esta manera, con una confianza del 95 % el verdadero NNT se ubica entre 3 y 17 pacientes, y 2 a 4, respectivamente, para muerte y evolución favorable. Esto significa que la RAR de morir en los pacientes que reciben el fármaco experimental es 19,6 %. El IAB, esto es, mejorar o evolucionar favorablemente desde el punto de vista radiológico es de 43 %. Indiscutiblemente que la estreptomycinina era mejor que el reposo solo; hubo una reducción absoluta de 20 % de muertes y un incremento absoluto de mejoría radiológica en el grupo experimental con respecto al grupo control. Hoy, esta tercera etapa permite captar el significado clínico de los números de aquel estudio de 1948.

La cuarta y última etapa de la práctica de la MBE es la aplicación de la evidencia en el paciente. Este es el punto de confluencia de la evidencia y el análisis de decisión clínica (25). Interrogantes como las que siguen deben formularse en esta fase, a saber: ¿Son aplicables estos resultados a mi paciente? ¿Fueron considerados los desenlaces clínicamente importantes? ¿Los beneficios superan los riesgos? Las circunstancias sociales, biológicas, culturales y económicas deben ser tomadas en cuenta a la hora de decidir la aplicación de la terapia (16).

¿Cuál pudo ser la actitud de los médicos venezolanos de 1948 cuando se enteraron de los resultados del estudio londinense? Es probable que a pesar de aquellos rudimentarios elementos de bioestadística clínica, pero haciendo uso del arte de la medicina decidieron, sabiamente, utilizar el fármaco en esos famélicos pacientes tuberculosos, como en efecto sucediera, de acuerdo con el Dr. Lozano. Fue el cumplimiento de la expresión “...es un arte y una ciencia”, la unión del racionalismo de Descartes con el empiricismo de Bacon; la semilla de la medicina basada en la evidencia... la conjunción de dos corrientes filosóficas, racionalismo-escépticismo y empiricismo, cuya misión es facilitar la toma de la mejor decisión en salud para beneficio de la sociedad.

En resumen, con la metodología empleada, el análisis crítico de aquel estudio, realizado en 1948, mostró evidencias sólidas de los beneficios del uso de la estreptomycin en los pacientes con tuberculosis pulmonar.

**Agradecimiento**

Al Dr. Luís Lozano Gómez por la entrevista concedida, que permitió conocer de primera mano la historia de aquel entonces. Sirva este ensayo como un homenaje a su labor en pro de la salud pública.

A los Drs. Oscar Agüero, José Enrique “Pepe” López, y Felipe Martín Piñate, miembros e invitado de cortesía de la Academia Nacional de Medicina, respectivamente, por sus comentarios, aportes y sugerencias.

Al Dr. Miguel Malpica Jiménez, por su valiosa sugerencia de entrevistar al Dr. Lozano y comentarios sobre el manuscrito.

A la Prof. Guiomar Peña-Martí, a la Sra. Thaís González y al Sr. JP Martí-Peña, por las sugerencias ilustrantes, enriquecieron el resultado.

A todos muchas gracias.

**ANEXO 1**

**Tuberculosis pulmonar: la terapia con estreptomycin salva vidas.**

El tratamiento de 5 pacientes con diagnóstico de TBC pulmonar con estreptomycin IM (2 g/día), dividida en cuatro dosis por al menos 4 meses previene 1 muerte a los 6 meses.

**Referencia:**

Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. *BMJ* 1948; 2:769-82.

Autor responsable: Prof. Geoffrey Marshall, MD.

**Pregunta clínica con sus tres componentes:** en pacientes con tuberculosis pulmonar, ¿Cuál será la eficacia y seguridad de la estreptomycin, comparada con el reposo?

**Palabras clave:** Estreptomycin. Tuberculosis. Pulmón. Reposo. Aleatorización

**El estudio:**

Aleatorizado, con enmascaramiento simple, con intención de tratamiento.

**Pacientes:** pacientes con tuberculosis pulmonar aguda, de presumible inicio reciente, bilateral y progresiva,

comprobada bacteriológicamente, con edades comprendidas entre 15 y 25 años, pero nunca mayor de 30 años.

**Grupo control** (N = 52; 52 analizados): hospitalización por 6 meses

**Grupo experimental** (N = 55; 55 analizados): estreptomycin: 2g/día, dividido en 4 dosis, cada 6 horas, vía intramuscular. Hospitalización por 6 meses

**La evidencia:**

	Desenlace	
	Muerte 6 meses	Evolución radiológica favorable Tiempo para desenlace 6 meses
CER	0,269	0,077
EER	0,073	0,509
RRR	73 %	561 %
IC 95 %	21%-100 %	757%-365%
RAR	0,196	0,732
IC 95 %	0,057-0,335	0,583-0,281
NNT	5	2
IC 95 %	3-17	2-4

Nota: Explicación de las siglas en el texto.

**Comentarios**

1. Estudio multicéntrico (Londres).
2. Inicialmente el estudio fue planeado para 6 meses pero los indicios clínicos favorables modificaron el tiempo a 4 meses
3. El principal efecto tóxico de la E fue el daño vestibular.
4. A ningún paciente se le suspendió la E por eventos adversos.

Analizado por: Prof. Arturo Martí-Carvajal, MD, MSc, Unidad de Epidemiología Clínica, Dpto. de Salud Pública, Universidad de Carabobo, Venezuela. 058-241-8712883 058-0416-6474783 ; Lunes, 5 de noviembre de 2004

CE: amarti@uc.edu.ve / ajmc54@cantv.net

Debe ser actualizado: Noviembre de 2004

**REFERENCIAS**

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72.

2. Morabia A, P. C. A. Louis and the birth of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1327-1333.
3. Pozo Rodríguez F. La medicina basada en la evidencia: una perspectiva desde la clínica. *Med Clin.* 1999;112(Supl. 1):12-16.
4. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med.* 1997;103(6):529-535.
5. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1993;270(17):2093-2095.
6. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. *BMJ.* 1948;2:769-782.
7. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *BMJ.* 1998;317(7167):1220-1223.
8. Fifty years of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;317.
9. Martí A. Medicina basada en la evidencia: aspectos críticos. *Semin Cardiol.* 2001;4:77-81.
10. Mills EJ, Montori VM, Guyatt GH. Evidence-Based Clinical Practice. Brief Treatment & Crisis Intervention. *Evidence-Based Practice in Healthcare and Mental Health.* 2004;4(2):187-194.
11. Chambers HF. Antimicrobial Agents (continued) The Aminoglycosides. En: Hardman JG, Limbird LE, editores. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10ª edición. McGraw Hill; 2001.p.1219-1238.
12. Hinshaw HC, Feldman WH. Evaluation of therapeutic agents in clinical tuberculosis. *American Review in Tuberculosis.* 1944;50:202-213.
13. Scadding JG. Memories of why allocation by random sampling numbers was used. *BMJ.* 1999;318:1352.
14. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1993;270(21):2598-2601.
15. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994;271(1):59-63.
16. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1998;279(7):545-549.
17. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphering. *Lancet.* 2002;359(9306):614-618.
18. Torgerson DJ, Roberts C. Understanding controlled trials: Randomisation methods—concealment. *BMJ.* 1999;319:375-376.
19. Chalmers I. Comparing like with like: Some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1156-1164.
20. Mills E, Loke YK, Wu P, Montori VM, Perri D, Moher D, et al. Determining the reporting quality of RCTs in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):61-65.
21. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hebert P. Post-randomisation exclusions: The intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ.* 2002;325(7365):652-654.
22. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1728-1733.
23. Martí A. El número de pacientes a tratar: la cuantificación del beneficio clínico de una intervención en la era de la medicina basada en evidencia. *Salus.* 2002;6:7-12.
24. Bland JM, Altman DG. Transformations, means, and confidence intervals. *BMJ.* 1996;312(7038):1079.
25. Djulbegovic B, Hozo I, Lyman GH. Linking evidence-based medicine therapeutic summary measures to clinical decision analysis. <http://www.iun.edu/~mathiho/medmath/Medscape-Djulb-Hozo-Lyman-LinkingEBMtoDA.doc>. Accesado Noviembre 5 de 2004.

## Correspondencia:

Prof. Arturo Martí Carvajal

amarti@uc.edu.ve ajmc54@cantv.net

Tel/Fax: (058-241) 8712883 (058-0412) 344-4783