

## ARTICULOS ORIGINALES

### ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE LA HIDROXICINA, LA TERFENADINA Y EL ASTEMIZOL EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA. HOSPITAL GENERAL DE MEDELLIN - CENTRO DE ESPECIALISTAS C.E.S. 1986-1988

A. Zuluaga de C., A. Ochoa de V., J.H. Donado, J.I. Mejía, M. Chamah H.  
F. Montoya de R.\*

Palabras Claves: *Dermatitis atópica - Antihistamínicos*

#### RESUMEN

La Dermatitis Atópica es una enfermedad frecuente en nuestro medio (9). Tiene tres periodos clínicos característicos y es una dermatosis muy crónica y pruriginosa. La Histamina ha sido implicada en la etiopatogénesis del prurito, y, los antihistamínicos han sido usados indiscriminadamente en esta enfermedad.

En un estudio simple ciego se evaluó el efecto del antagonista H1 de acción periférica (Terfenadina y Astemizol) y uno de acción central (Hidroxicina) en 52 niños de 2 a 6 años con Dermatitis Atópica; estudiándose la respuesta clínica global y la respuesta de diferentes entidades eczema agudo, eczema crónico, prurito y extensión.

En 12 niños se analizaron los siguientes parámetros de laboratorio: Leucocitos totales, eosinófilos en sangre y moco nasal, poblaciones de linfocitos T y B, inmunoglobulina E.

Se encontró que la Terfenadina fue efectiva en la mejoría clínica en todos los pacientes (15), pero un

caso recayó al suspenderla. El Astemizol fue efectivo en 13 de 19 pacientes (68%), y aún continuaba obrando a la semana de suspendida en 2 pacientes. La hidroxicina fue menos efectiva, sólo en 9 de 24 niños (64%). Durante el tratamiento hubo que retirar 8 niños por empeoramiento: 2 del grupo de Astemizol y 6 de Hidroxicina.

De los análisis de laboratorio no se halló alteración en los leucocitos totales ni hubo eosinofilia. El 33% fueron eosinófilos altos en moco nasal, hubo poca alteración en los linfocitos B (15%), pero el 85% tenía disminución de linfocitos T y aumento de la IgE que no cambiaban con la mejoría clínica.

En conclusión se pudo observar la efectividad mayor de los antihistamínicos de acción periférica, encontrándose la Terfenadina con los más altos índices de mejoría y el Astemizol con un efecto más prolongado.

#### INTRODUCCION

La Dermatitis Atópica es una enfermedad inflamatoria pruriginosa crónica de la piel, determinada por factores de herencia y que se asocia frecuentemente a antecedentes personales y/o familiares de Rinitis Alérgica y Asma; por acción del rascado crónico, aparecen el eczema y la liquenificación (1, 2, 3, 4).

La Dermatitis Atópica es una enfermedad común y su frecuencia oscila entre 0,25 y 20% de la población, dependiendo el lugar donde se estudie (4); en la población general de los Estados Unidos se observó una prevalencia de Dermatitis Atópica, en 6,9 de cada 1.000 individuos (4).

\* Dra. Angela Zuluaga de C., Dra. Amparo Ochoa de V.  
Departamento de Dermatología  
Jorge H. Donado, Jaime I. Mejía, Mayer Chamah H.  
Médicos Internos  
Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud CES  
Fabiola Montoya de R.  
Bacterióloga de la Corporación para Investigaciones Biológicas CIB  
Medellín - Colombia

Generalmente esta enfermedad se presenta luego del segundo mes de vida, y en el primer año existe en un 60%, otro 30% aparece entre el primero y quinto años de edad (1).

Hay tres fases de presentación (1,4):

- Lactante = 2 meses - 2 años.
- Infantil = 3 años - 10 años.
- Adolescente y adulto.

En la etiología su aspecto genético es llamativo, porque en un 73% de los casos hay antecedentes familiares de Atopia (2, 5, 6, 7). El modo de herencia no se ha definido.

El aspecto inmunológico no ha aclarado la fisiopatología de la enfermedad; esta enfermedad se asocia a un aumento en la producción de la IgE, pero no se han encontrado niveles constantemente elevados en los pacientes estudiados (1, 2, 5, 6); se ha encontrado además, reducida susceptibilidad a la reacción de hipersensibilidad retardada, con disminución en la actividad y en el número de los linfocitos T, y un aumento en el número de linfocitos B con IgE adherida a sus membranas (1, 4, 5, 6,); la IgE, a su vez, favorece la liberación de Histamina.

En relación a la clínica, es una enfermedad recurrente crónica. Es levemente más frecuente en niños que en niñas (1, 3, 5, 6, 7).

El prurito es el síntoma cardinal; en la fase de la niñez (2 - 12 años), el cuadro se asocia además de papulas, liquenificación, lesiones eczematosas crónicas y compromiso importante de pliegues (popliteos, codo, glúteos, etc.), (1, 3, 7).

Es una enfermedad que remite y se exacerba por períodos, pero se encuentra que un 50% de los pacientes mejoran a los 13 años (5).

La Histamina es un mediador del prurito y desempeña un papel local en la inflamación, además se ha atribuido a ella un papel importante en la Anafilaxia y en las alergias (8); para inhibir varias acciones de la Histamina se utilizan los antihistamínicos.

En el Servicio de Dermatología del CES, en 1985 se atendieron 2.600 pacientes, un 20% de ellos eran menores de 10 años, y un porcentaje del 36,8% tenían Dermatitis Atópica (9).

Debido a la alta incidencia de esta enfermedad, al uso indiscriminado de antihistamínicos y al hecho de no conocer el papel que cumple la Histamina en relación al prurito, se trató de determinar mediante esta investigación, el papel activo de la Histamina en esta enferme-

dad, la efectividad de los antihistamínicos a nivel central o periférico y, en base a esto, hacer un enfoque terapéutico adecuado.

## MATERIALES Y METODOS

### 1. POBLACION

Se seleccionaron aleatoriamente 52 niños de ambos sexos que reunían los siguientes requisitos (criterios de inclusión):

- Edad: 2 a 6 años.
- Manifestaciones de Dermatitis atópica:
  - . Prurito.
  - . Compromiso eczematoso agudo, subagudo o crónico (liquenificación) de localización en pliegues antecubitales o popliteos y los glúteos, muñeca, nuca y tobillo.
  - . Tendencia a la evolución crónica y/o con recidivas.
  - . Tener o no fenómenos y enfermedades asociadas.
  - . Tener o no antecedentes personales y familiares de Enfermedad Atópica (Asma, Rinitis o Dermatitis Atópica).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Presencia de infección sobreagregada de la piel de etiología viral, bacteriana o micótica.
- Uso de corticoesteroides de depósito en las últimas cuatro semanas.
- Uso de corticoesteroides de acción corta o tópicos, en las últimas dos semanas.
- Uso de antihistamínicos de cualquier tipo, en las dos últimas semanas.
- Pacientes que presenten algunos de los siguientes cuadros clínicos: enfermedad hepática o renal, enfermedad grave, enfermedad diarreica o vómito.

### 2. METODOLOGIA

Se les suministró a los pacientes al azar, uno de los antihistamínicos del estudio, los cuales se presentaban envasados en similar forma (color, cantidad, consistencia y sabor); la asignación de la droga a los pacientes se hizo de acuerdo a un listado previamente establecido y que sólo conocía el investigador que suministraba la droga respectiva.

Dosis = (via oral)  
Astemizol = 5 mg/día = 1 dosis  
Terfenadina = 10 mg/día = 2 dosis  
Hidroxicina = 25 mg/día = 3 dosis

La dosis fue estándar para los pacientes, debido a que la dosificación por kilo de peso no presentaba grandes variaciones en el grupo de edad estudiado.

Un investigador del estudio se encargaba única y exclusivamente de la entrega de la droga, mientras el otro grupo de investigadores que desconocía la droga suministrada, evaluaba clínicamente al paciente.

Toda la información relacionada al paciente se recolectó en una historia clínica diseñada para el estudio, la cual consta de:

- Hoja de reporte inicial.
- Hoja de evaluación cualitativa y cuantitativa de signos y síntomas del paciente, al inicio, en cada uno de los controles y al final del estudio.
- Hoja de reporte final.
- Hoja de control de droga.
- Hoja de evaluación de efectos secundarios.

El estudio clínico se hizo por cuatro semanas, en las tres primeras se administró la droga, con la evaluación clínica y entrega de la droga semanalmente, la última evaluación (final) se hizo con un intervalo de una semana sin tratamiento.

A los pacientes se les suministró durante el tiempo del estudio, una crema inerte, suavizante e hidratante (Dermocrem R).

A los pacientes que por una u otra razón no cumplieran las cuatro semanas del estudio, en la evaluación final se tomaban los resultados del último control, siempre y cuando hubiera por lo menos otro control aparte del inicial.

A los pacientes que por empeoramiento hubo que retirar del trabajo, no se tienen en cuenta para la evaluación clínica final, únicamente en la evaluación inicial.

Los pacientes se evaluaron con un sistema diseñado especialmente para el estudio, que consiste en la cuantificación de valores: 0, 1, 2 (ausente, leve y severo, respectivamente), de una serie de signos característicos de la enfermedad. Estos signos de la enfermedad se agruparon en cuatro categorías:

1. Prurito.
2. Eczema agudo: eritema, edema, papulovesículas, resumiación y/o costras.
3. Eczema crónico: descamación y liquenificación.
4. Extensión.

Por el número reducido de pacientes del estudio se trató de agrupar dentro de dos clasificaciones (con mejoría y sin mejoría), los cinco tópicos de evaluación clínica de los pacientes, así:

- Con mejoría: incluye leve mejoría, marcada mejoría y resolución total.
- Sin mejoría: incluye sin cambio y empeoramiento de la enfermedad.

En todos los pacientes se evaluaron los efectos secundarios que se pudieran presentar, si era leve, moderada o severa, y si se debía o no a la medicación.

A 12 de los pacientes que aceptaron voluntariamente, se les realizaron los siguientes exámenes antes y después del tratamiento: Recuento de leucocitos y fórmula diferencial; recuento de eosinófilos en sangre y moco nasal; poblaciones de linfocitos T y B; dosificación de Inmunoglobulina E y coprológico antes del tratamiento.

De estos pacientes, 5 fueron tratados con Astemizol, 4 con Terfenadina y los 3 restantes con Hidroxicina.

La recolección de los datos se realizó entre mayo 86 y mayo 88, y su análisis desde junio a octubre de 1988.

El análisis de los datos se hizo con base en el chi cuadrado y la distribución binominal; se trabajó con un nivel de significancia del 90%.

## RESULTADOS

Se ingresaron al estudio 52 pacientes, de los cuales 4 se consideraron como pérdidas (deserción); de los pacientes que se estudiaron, la distribución específica por grupo de droga fue:

- Astemizol = 19
- Terfenadina = 15
- Hidroxicina = 14

Del grupo de la Hidroxicina y el Astemizol hubo que excluir a 6 y 2 pacientes respectivamente, del análisis de la evaluación final, por su empeoramiento del cuadro y posterior retiro del estudio.



La distribución por sexo fue así: hombres: 22 (45,8%) y mujeres: 26 (54,1%).

La edad promedio fue de 4 años; el tiempo de evolución promedio de la enfermedad, se encontró de 21,4 meses.

De los fenómenos asociados a la Dermatitis Atópica, se encontró a tres pacientes con palidez facial (6%), 3 con oscurecimiento infraorbitario (6%), 36 con signo de Dennie Morgan (doble pliegue infrapalpebral) (75%), 1 con signo de Hertoghe (2%), 16 con escleras azules (33%) y 27 con xerosis (56%).

De las enfermedades asociadas se encontró: 13 pacientes con pitiriasis alba (27%) y ningún paciente con ictiosis ni queratosis pilar.

10 pacientes tenían como antecedentes personales Asma (20%), y 11 Rinitis (22%). Con antecedentes familiares, se encontró 29 pacientes con Asma en los parientes (60%), 8 con Rinitis (16%) y 6 con Dermatitis Atópica (12%).

En la Tabla 1 se observa la distribución por drogas y los cambios clínicos globales (con mejoría y sin mejoría) en las evaluaciones inicial y final. Se encontró que en la evaluación inicial, la Terfenadina presenta diferencias en la mejoría clínica global estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ). Debido al retiro por empeoramiento del cuadro clínico de 8 pacientes (2 de Astemizol y 6 de Hidroxicina) y al reducido número de pacientes, el análisis de los hallazgos en la evaluación final no son significativos.

**TABLA 1:** Cuantificación de efectos clínicos globales por acción de los Antihistamínicos en la Dermatitis Atópica Infantil. Hospital General de Medellín y Centro de Salud CES. 1986-1988.

Droga	Evaluación inicial			Evaluación final		
	Con mejoría	Sin mejoría	Total	Con mejoría	Sin mejoría	Total
Terfenadina	15	0	15	14	1	15
Astemizol	13	6	19	15	2	17
Hidroxicina	9	5	14	7	1	8

Al comparar entre los antihistamínicos de acción periférica (Terfenadina más Astemizol) con el de acción central (Hidroxicina), no se encontraron diferencias significativamente estadísticas.

En la Tabla 2 se muestra la distribución por drogas y el efecto clínico de ellas, sobre el prurito. Encontrándose que no hay significancia estadística, ni al comparar entre sí los de acción periférica ni cuando se relacionan éstos con el de acción central.

**TABLA 2:** Efecto clínico de los Antihistamínicos sobre el Prurito en la Dermatitis Atópica Infantil, Hospital General de Medellín y Centro de Salud CES. 1986-1988.

Droga	Evaluación inicial			Evaluación final		
	Con mejoría	Sin mejoría	Total	Con mejoría	Sin mejoría	Total
Terfenadina	6	9	15	8	7	15
Astemizol	6	13	19	8	9	17
Hidroxicina	5	9	14	6	2	8

En la Tabla 3 se aprecian las drogas y su efecto en los cambios clínicos del eczema agudo. Basados en estos datos se analizaron las drogas periféricas con la central y no se hallaron resultados con significancia estadística, como tampoco en la comparación de las tres drogas aisladamente.

**TABLA 3:** Cambios clínicos de los Antihistamínicos sobre el Eczema Agudo en la Dermatitis Atópica Infantil. Hospital General de Medellín y Centro de Salud CES. 1986-1988.

Droga	Evaluación inicial			Evaluación final		
	Con mejoría	Sin mejoría	Total	Con mejoría	Sin mejoría	Total
Terfenadina	11	4	15	11	4	15
Astemizol	12	7	19	11	6	17
Hidroxicina	8	6	14	5	3	8

En la Tabla 4 se analizan los datos relacionados con el eczema crónico. En el análisis de las tres drogas por separado y entre los antihistamínicos periféricos vs central, no hubo significancia estadística.

**TABLA 4:** Cambios clínicos sobre el Eczema Crónico de la Dermatitis Atópica Infantil producidos por los Antihistamínicos. Hospital General de Medellín y Centro de Salud CES. 1986-1988.

Droga	Evaluación inicial			Evaluación final		
	Con mejoría	Sin mejoría	Total	Con mejoría	Sin mejoría	Total
Terfenadina	11	4	15	10	5	15
Astemizol	13	6	19	12	5	17
Hidroxicina	10	4	14	7	1	8

En el cambio clínico producido por los antihistamínicos en relación a la extensión, Tabla 5, no se aprecia una diferencia marcada entre las tres drogas al comparar la evaluación inicial y final, y los resultados no tienen significancia estadística.

**TABLA 5 :** Cambio clínico en la Extensión de la Dermatitis Atópica Infantil con los Antihistamínicos. Hospital General de Medellín y Centro de Salud CES. 1986-1988.

Droga	Evaluación inicial			Evaluación final		
	Con mejoría	Sin mejoría	Total	Con mejoría	Sin mejoría	Total
Terfenadina	5	10	15	7	8	15
Astemizol	9	10	19	9	8	17
Hidroxicina	2	12	14	3	5	8

Con relación a los efectos adversos, se encontró lo siguiente: para la Terfenadina, 1 paciente presentó somnolencia leve y 1, disminución del apetito. Para la Hidroxicina 3 pacientes presentaron somnolencia leve. Para el Astemizol 4 pacientes presentaron aumento del apetito, 3 somnolencia leve y 1 paciente presentó anorexia.

## RESULTADOS DE LABORATORIO

Ningún paciente presentó disminución de los glóbulos blancos y en todos el recuento de eosinófilos en sangre fue normal.

El 33% de los niños tenían eosinófilos en moco nasal al inicio y este porcentaje permaneció igual al final del tratamiento.

Los linfocitos B estaban disminuídos en 2 pacientes (15%) al inicio del tratamiento, pero al final todos eran normales.

El 85% de la población estudiada presentaba disminución de linfocitos T al inicio del tratamiento y el 92,5% al final.

El 85% de los pacientes tenían aumento de la IgE en ambas evaluaciones.

Los hallazgos de laboratorio no variaron con la mejoría clínica, ya que 11 de los 12 pacientes tuvieron mejoría clínica, pero en ellos no cambiaron los parámetros de laboratorio.

## DISCUSION

La Dermatitis Atópica es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio (9). El prurito es un síntoma característico de ella y la Histamina juega un papel en su etiopatogenia; pero parece que otros mediadores también son importantes (1, 2, 5, 6).

La efectividad de los antihistamínicos en su tratamiento ha sido cuestionada y se ha sugerido como probable mecanismo el efecto sedante (1). El presente trabajo estudió 52 niños con Dermatitis Atópica entre 2-6 años. Comparando la eficiencia de antagonistas  $H_1$  de la Histamina, tanto de acción periférica como de acción central.

Se encontró en este trabajo un ligero predominio de la enfermedad en el sexo femenino, hallazgo opuesto a lo que muestra la literatura (1, 3, 5, 7). El promedio de la evolución de la enfermedad fue muy largo (21,4 meses) explicado ésto por ser un cuadro recurrente crónico (1, 3, 5, 6).

De los fenómenos asociados a la Dermatitis, se encontró en orden decreciente lo siguiente: primero, doble pliegue infrapalpebral, segundo, xerosis de piel y tercero, excleras azules. Se encontró una frecuencia alta de pitiriasis alba y ausencia de queratosis pilar, posiblemente relacionado con la edad de los pacientes.

Los hallazgos descritos que se relacionan a los antecedentes personales de Atopia, Asma presente en un 20% y Rinitis en un 22%, son similares a lo que se reporta (1).

Los datos porcentuales, referidos a los antecedentes familiares, son mucho mayores de lo reportado, que es hasta un 62% (1).

En el análisis general del estudio (Tabla 1), se observa claramente la eficacia de la Terfenadina sobre la enfermedad, a pesar de que se encontró un caso de recaída al suspenderla.

Con el Astemizol, se encontró una buena respuesta clínica en la evaluación inicial (13 pacientes, la cual persistió e incluso aumentó en la evaluación final, período de intervalo en el cual no hubo medicación; ésto, posiblemente debido a su efecto prolongado, explicado por una vida media del Astemizol de 20 horas y de su metabolito (Desmetilastemizol) de aproximadamente 12 días (10, 11, 12).

La Hidroxicina demostró frente a la enfermedad una respuesta deficiente, hecho apoyado en el retiro de 6 de los 14 pacientes por empeoramiento del cuadro clínico.

En relación al efecto clínico sobre el prurito, llama la atención que en todas las drogas ocurre mejoría luego de suspenderlas.

Se observa en la Tabla 2 que con las tres drogas, en un alto número de casos, el prurito no es mejorado, aunque en la evaluación global del paciente ocurra mejoría, por lo que se podría dudar del papel preponderante del prurito en la etiopatogénesis de la enfermedad. Además, parecería que el antagonista  $H_1$  de la Histamina por sí es efectivo para la mejoría clínica independiente de que tenga o no acción sedante, contrario a lo que postulan otros autores (1, 5, 6).

Los cambios sobre el eczema agudo (Tabla 3) y sobre el eczema crónico (Tabla 4), influenciados por los antihistamínicos, fueron muy similares a la respuesta total (Tabla 1), donde se observa mejoría marcada de las drogas periféricas en comparación a la Hidroxicina.

Los efectos secundarios encontrados fueron leves, no afectaron el curso del tratamiento y están en concordancia con otros estudios (13, 14, 12, 15).

Aunque es un dato muy subjetivo, llama la atención la presencia de somnolencia en antihistamínicos con acción periférica.

Respecto a los Datos de Laboratorio, se encontró lo siguiente: no hubo alteraciones en los valores de Leucocitos totales ni de Eosinófilos sanguíneos, hallazgo contrario a la Eosinofilia que se describe en la literatura (1, 2).

El 33% de los pacientes presentan Eosinófilos en moco nasal.

En relación a la inmunidad celular, se encontró en el estudio, en un 85% (10 de 12) de los pacientes, disminución de los Linfocitos T en ambas evaluaciones, en los otros 2 pacientes los valores estaban en el límite inferior normal; hallazgos similares a lo reportado en la literatura (1, 2, 5, 6).

En lo que se refiere a la inmunidad humoral se encontró aumento de la IgE en el 85% de los pacientes, dato similar a lo encontrado en varios reportes (1, 2, 5, 6).

Es de notar, que no se encontró correlación de los parámetros de laboratorio con la severidad de la clínica, ya que todos los pacientes estudiados, excepto uno, mejoraron su cuadro clínico, pero no sus parámetros de laboratorio; sin embargo, debido al número reducido de pacientes estudiados con pruebas de laboratorio (12 pacientes), no permite sacar conclusiones que se puedan extrapolar a grupos mayores.

En conclusión, se pudo apreciar por este estudio la efectividad mayor de los antihistamínicos periféricos sobre los de acción central; encontrándose la Terfenadina con los más altos índices de mejoría y el Astemizol con un efecto más prolongado en su acción terapéutica.

## AGRADECIMIENTOS

A La JANSSEN FARMACEUTICA, por su valiosa colaboración.

Al DOCTOR JUAN LUIS LONDOÑO, por su asesoría en el análisis estadístico.

## BIBLIOGRAFIA

1. GIGLI I, BAER RL. Dermatitis Atópica. En: FITZPATRICK, ed. *Dermatología en Medicina General*. Argentina: Editorial Panamericana; 1979: 581-586.
2. MGSHELLA S, PILLSBURY D. *Dermatology*. 9a ed. Vol. 1. Canadá: Saunders Company; 1975: 258-270.
3. HANIFIN JM. Atopic Dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1982; 6: 1-13.
4. FALABELLA R, ESCOBAR CE, GIRALDO N. *Dermatología*. 3a ed. Cali: Carvajal S.A. Editores; 1985: 48-52.
5. ROOK A, WILKINDON DS. *Textbook of Dermatology*. 3a ed. Vol 1. Great Britain: Blackwell Scientific Publications; 1979: 349-363.
6. KRAFCHIK BR. Atopic Dermatitis. *Pediatric Clinics of North America* 1983; 30: 669-683.
7. QUEILLE C, SAURAT JM. Dermatitis Atópica Infantil: Análisis Informático de 300 Observaciones. *Arch. Argent. Dermat.* 1982; 32: 343-349.
8. GOTH A. *Farmacología Medica*. 8a ed. España: Mosby Company; 1979: 177-188.
9. DATOS DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL CES. Estadística Referenciada al año de 1985, en el Hospital General de Medellín y en el centro de Salud de Sabaneta.
10. WOOD SF, EMANUEL MB, VANDEN BUSSCHE G, et al. Astemizole: Non sedative Antihistamine Hay Fever Therapy. *Pharmatherapeutica* 1984; 3(Suppl 2): 3-52.
11. PAUL E, BODEKER RJ. Comparación entre Astemizol y Terfenadina en el tratamiento de la Urticaria Crónica. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1985; 60 (Suppl 1): 50-55.
12. RICHARDS DM, BRODGEN RN, HEEL RC, et al. Astemizole: A Review of its Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1984; 28: 38-61.
13. CHRISTENSEN OB, MAIBACH HI. Antihistamines in Dermatology. *Seminars in Dermatology* 1983; 2: 270-279.
14. MATHEWS KP. The Urticarias: Current Concepts in Pathogenesis and Treatment. *Drugs* 1985; 30: 552-560.
15. VAN WAUWE J, AWOUTERS F, NIEMEGEREERS CJE, et al. In Vivo Pharmacology of Astemizole, a new type of H1 Antihistaminic Compound. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1981; 251: 39-51.



**FONDO DE EMPLEADOS  
DEL SERVICIO  
SECCIONAL DE SALUD  
DE ANTIOQUIA**

**CON LA PRACTICA DE LA  
FILOSOFIA SOLIDARIA PODEMOS  
CONTRIBUIR PARA HACER  
ALGO POR LA PAZ DE COLOMBIA  
COLABORE USTED CON ESTA EMPRESA**