



## Lopinavir-ritonavir como tratamiento inicial del paciente con infección por el VIH en la práctica clínica cotidiana

Juan Jacobo Ayala Gaytán,\* Eduardo Roger Zapata de la Garza,\*\* Salvador Bruno Valdovinos Chávez,\*\* Pedro Mario González Martínez\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la actividad antiviral y la tolerancia a lopinavir/ritonavir (LPV/r) en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRAN) en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo.

**Pacientes y método:** pacientes adultos con infección por el VIH sin tratamiento antiviral previo, con cuenta de linfocitos CD4 <350 cel/mm<sup>3</sup> y carga viral (CV) ARN de VIH plasmático >55,000 copias/mL, con o sin enfermedades asociadas a SIDA, asignados para recibir lopinavir/ritonavir (Kaletra®) y respaldo con zidovudina/lamivudina (Combivir®). Estudio de una cohorte efectuado en la consulta externa de infectología de un hospital del tercer nivel de atención. Los pacientes se evaluaron cada cuatro semanas, hasta la semana 48. Se estudiaron las variables: proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones plasmáticas no detectables <400 copias/mL de ARN de VIH (CV ND) a las 12, 24, 36 y 48 semanas, cambios en la cuenta de linfocitos CD4, eventos definitorios de SIDA o muerte, así como la aparición de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos antirretrovirales.

**Resultados:** se incluyeron 20 pacientes, en 16 (80%) la cuenta de células CD4 fue <200 cel/mm<sup>3</sup>, 11 pacientes (55%) tenían CV basal >100,000 copias/mL, un paciente tenía antígeno del virus de la hepatitis B. A las 24 semanas 18 pacientes (90%) alcanzaron carga viral no detectable (IT) que se sostuvo durante las 48 semanas de seguimiento; un paciente abandonó el manejo luego de la primera consulta, y otro, con sarcoma de Kaposi, falleció. La media de incremento en la cuenta de linfocitos T CD4+ (figura 1) a las 24 y 48 semanas fue de 141 y 197 células, respectivamente. Ningún paciente se retiró debido a toxicidad. Dos pacientes se encontraron con anemia severa relacionada con la zidovudina, que fue sustituida por stavudina. En general, lopinavir/ritonavir fue bien tolerado; durante el primer trimestre de manejo sobrevinieron eventos adversos que se catalogaron con intensidad leve a moderada y consistieron en náusea y evacuaciones semisólidas. El colesterol total se incrementó en un promedio de 50 mg/dL al final del seguimiento (155 mg/dL a 205 mg/dL) y los triglicéridos incrementaron en 40 mg/dL (199 mg/dL a 239.5 mg/dL). No observamos elevación en las enzimas hepáticas.

**Conclusiones:** como primer esquema lopinavir/ritonavir junto con dos ITRAN muestra actividad antiviral potente, buena respuesta inmunológica, y es bien tolerado.

**Palabras clave:** lopinavir/ritonavir, antirretrovirales, inhibidores de proteasa, infección por VIH.

### ABSTRACT

**Objective:** To assess tolerance and antiviral effect of lopinavir/ritonavir (LPV/r) based regimen with a two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) backbone given to a group of HIV-infected naïve patients.

**Patients and methods:** In an infectious diseases outpatient service at a tertiary level hospital in Northeastern Mexico it was performed a cohort pilot study. Naïve HIV adult infected patients, with T CD4+ lymphocyte count of <350 cells/mm<sup>3</sup> and viral load (VL): plasma HIV-RNA copies/mL >55,000, with or without AIDS defining conditions, patients were started with LPV/r (Kaletra®) and a zidovudine/lamivudine (Combivir®) backbone. Patients were assessed each four weeks during a period of 48. Study variables were the proportional number of patients with plasma HIV-RNA of <400 copies/mL (UDVL) at 12, 24, 36 and 48 weeks; change in T CD4+ lymphocyte count, emergence of AIDS defining conditions and/or death. Drug toxicity was also assessed.

**Results:** 20 patients were included, in 16 (80%), CD4+ counts were <200 cells/mm<sup>3</sup>, 11 patients (55%) had baseline plasma HIV-RNA >100,000 copies/mL, one patient carried HBV antigen. On week 24 (IT), eighteen patients (90%) reached sustained UDVL along the follow up; one patient left the study after the first visit, and one patient with Kaposi's sarcoma died. Mean lymphocyte T CD4+ count on weeks 24 and 48 was respectively 141 and 197 cells/mm<sup>3</sup>. No patient was withdrawn because of drug toxicity. Two patients developed severe anemia associated to zidovudine, and was substituted with stavudine. In general LPV/r was well tolerated; during the first trimester mild to moderate nausea and loose stools appeared. Mean of total cholesterol rose from 155 mg/dL to 205 mg/dL and triglycerides from 199 mg/dL to 235 mg/dL, liver tests remained unaltered.

**Conclusion:** As a first regimen, LPV/r with a backbone of 2 NRTIs developed a potent antiretroviral effect, also induced a good immune response and was well tolerated.

**Key words:** lopinavir/ritonavir, antiretroviral therapy, protease inhibitors, HIV infection.

**C**on el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) se logra abatir de manera muy importante la morbilidad y mortalidad en el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), debido a la efectiva disminución de la replicación viral y la recuperación de la función inmunológica.<sup>1,2</sup> La demostración indirecta señala que los esquemas de terapia antirretroviral altamente activa que incluyen inhibidores de proteasa y dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRAN) al parecer son mejores que los que se basan en dos ITRAN asociados con un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos, observación que en su momento no tomó en consideración al efavirenz.<sup>3</sup> No obstante, la terapia antirretroviral altamente activa no suprime por completo la replicación viral y permanecen grupos de células infectadas y la posibilidad de su erradicación es poco probable.<sup>4,5</sup> Además, deben considerarse otros factores que pueden disminuir la respuesta: resistencia, tolerancia, toxicidad, perfil farmacocinético y, sobre todo, el apego del paciente, entre otros;<sup>6,7</sup> factores que representan un claro obstáculo para que estos esquemas de tratamiento perduren. Por ello, los estudios clínicos que evalúan la potencia de la terapia fundamentada en inhibidores de proteasa muestran que casi la mitad de los pacientes a los que se ha iniciado uno de estos esquemas tendrá fracaso virológico en el primer año de su inicio.<sup>8,9</sup> Por esto se requieren medicamentos antirretrovirales (ARV) con potencia marcada y sostenida, que sean tolerables y tengan una posología cómoda.

El lopinavir (LPV) es un inhibidor de proteasa cuyo perfil farmacocinético puede intensificarse con dosis

bajas de ritonavir, que son útiles para inhibir la enzima 3A4 del citocromo P450, lo que eleva 75 veces la concentración de lopinavir necesaria para inhibir la replicación del VIH del tipo silvestre en 50% ( $IC_{50}$ ). Su presentación coformulada lopinavir/ritonavir (LPV/r) hace más fácil la administración, reduce el riesgo de fracaso terapéutico y optimiza la duración de la respuesta al tratamiento. Su efectividad se ha demostrado en pacientes multiexperimentados y en los que no han tenido tratamiento previo.<sup>10</sup>

En el estudio que aquí se reporta se evaluó la eficacia e incocuidad de lopinavir/ritonavir asociado con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos en una población de pacientes VIH+ sin tratamiento previo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma prospectiva, al azar y abierta los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de infectología del Hospital de Especialidades número 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Monterrey, NL, y que cumplieron con los siguientes criterios:

Edad mayor de 18 años, cualquier sexo, VIH (+) por el método de ELISA confirmado por Western-blot; que no hubieran tomado antirretroviral y que pudieran seguir un control regular en el servicio. En las mujeres en edad fértil se requirió una prueba inmunológica de embarazo negativa y la aceptación para llevar un método anticonceptivo eficaz.

No se incluyeron pacientes con contraindicación para los antirretrovirales propuestos, embarazo o intención de embarazarse, disminución de la función renal o hepática determinada mediante exámenes de laboratorio.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética.

Se elaboró la historia clínica completa de cada paciente, y se obtuvieron los datos demográficos; el estadio clínico se determinó con base en los criterios establecidos.<sup>11</sup> El tratamiento se inició en los pacientes sintomáticos, o asintomáticos, con cuenta de linfocitos T CD4+ (CD4) <350 cel/mm<sup>3</sup> o carga viral >55,000 copias/mL.<sup>12</sup>

\* Servicio de infectología.

\*\* División de medicina.

Hospital de Especialidades número 25, IMSS-UMAE, Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Servicio de infectología, Hospital de Especialidades número 25. Avenida Fidel Velázquez y Lincoln, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel. (52 81) 8346-3860, fax: (52 81) 8347-52-17. E-mail: jjag@hsj.com Recibido: marzo, 2005. Aceptado: mayo, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Lopinavir/ritonavir se administró en dosificación estándar, lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg (tres cápsulas blandas dos veces al día). Como inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido se indicó un comprimido cada doce horas de la combinación comercial de zidovudina 300 mg con lamivudina 150 mg (Combivir®, GSK). La vía de administración de los medicamentos fue oral. Se instruyó sobre la forma de tomarlos, interacciones medicamentosas y efectos adversos.

Los pacientes se evaluaron cada cuatro semanas durante un lapso de 48. Además del examen físico completo, en cada visita se buscaron, intencionadamente, indicios de SIDA y efectos adversos de los medicamentos. Al inicio y en las semanas 12, 24, 36 y 48 de tratamiento se efectuaron: biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, determinación de colesterol y triglicéridos, cuentas de CD4 y carga viral; las cuentas de linfocitos se procesaron con citometría de flujo; y la carga viral mediante el método de PCR (Amplicor, Roche®) con límite de detección <400 copias/mL de ARN del virus.

El principal resultado que se evaluó fue la proporción de pacientes con más de 400 copias/mL en la semana 24 y el tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta virológica a lo largo de 48 semanas. También se estudiaron variables como el recuento celular de CD4, indicios de SIDA, efectos adversos de los medicamentos y muerte.

Por lo que se refiere al análisis estadístico, los datos se presentan en promedio, desviación estándar y proporciones. Los valores de carga viral se transformaron

a  $\log_{10}$  antes de su análisis, los resultados con menos de 400 copias/mL se consideraron equivalentes a 400 copias/mL (2.6 log). Las variables continuas se analizaron con la prueba de la t de Student y las variables categóricas con la de la chi al cuadrado, con corrección de Yates, o la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo el valor de  $p \leq 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS V. 12.0.

## RESULTADOS

El estudio se inició en octubre del año 2001 y se incluyeron 20 pacientes (cuadro 1), 19 hombres y una mujer; 5 (25%) se encontraban en etapa clínica C y 16 (80%) tenían CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>, 12 de los casos (60%) tenían carga viral basal mayor de 100,000 copias/mL, un paciente se reportó con antigenemia para hepatitis B.

Dieciocho pacientes (90%) alcanzaron carga viral no detectable en intención de tratar a las 24 semanas, un paciente abandonó el manejo luego de la primera consulta, y otro más, con sarcoma de Kaposi, falleció en otro hospital con insuficiencia respiratoria al iniciar el segundo mes de manejo.

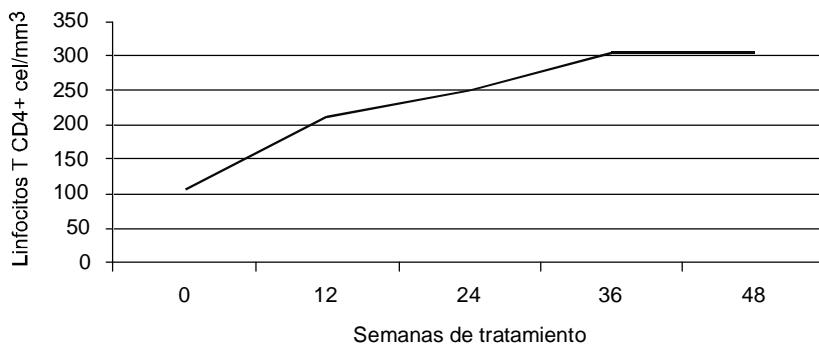
A las 48 semanas, los 18 pacientes continuaban con carga viral no detectable (90% en intención de tratar y 100% en tratamiento).

Se observó un incremento importante en la cuenta de CD4 a las 24 y 48 semanas de seguimiento (figura 1), con una media aritmética de incremento de 141 células a las 24 semanas y de 197 a las 48.

Ningún paciente se retiró debido a los efectos adversos clínicos o de laboratorio relacionados con los

**Cuadro 1.** Características clínicas y biológicas de los pacientes al inicio del estudio (n=20)

Parámetro	Valor
Media de la edad en años ± DE	35.3 ± 10.97
Número de hombres (%)	19 (95)
Categoría clínica (CDC) Núm. (%)	
A	7 (35)
B	8 (40)
C	5 (25)
Cuenta de linfocitos T CD4+ [cel/mm <sup>3</sup> ] ± DE	107.9 ± 89.7
Media de la carga viral [ARN del VIH-1 en plasma]	
$\log_{10}$ de copias/mL ± DE	5.08 ± 0.61
Colesterol basal [mg/dL]	148.15 (52.17)
Triglicéridos basales [mg/dL]	161.33 (108.1)



**Figura 1.** Incremento en la cuenta de linfocitos T CD4+ a las 24 y 48 semanas de seguimiento en pacientes con infección por VIH que recibieron tratamiento inicial con un esquema antirretroviral basado en lopinavir-ritonavir.

medicamentos durante el tiempo del estudio. Dos de ellos (10%) manifestaron anemia severa relacionada con la zidovudina, por lo que se sustituyó por estavudina. En general, lopinavir/ritonavir fue bien tolerado. Durante el primer trimestre de manejo apareció la mayor parte de los eventos adversos catalogados de intensidad leve a moderada (náusea y evacuaciones semisólidas).

A las 48 semanas se observó una elevación promedio de 50 mg/dL en la determinación sérica de colesterol total; el promedio basal fue de 155.59 mg/dL y el final de 205.76 mg/dL; y de 40 mg/dL en la determinación sérica de triglicéridos, promedio basal 199.0 mg/dL y final de 239.5 mg/dL. Al término del estudio dos pacientes tuvieron colesterol elevado y dos más elevación en los triglicéridos (20%); un paciente con concentración basal de colesterol <200 mg/dL alcanzó concentraciones mayores de 240 mg/dL a las 48 semanas, y ninguno con concentraciones basales de triglicéridos menores de 250 mg/dL alcanzó concentraciones mayores de 400 mg/dL al final del estudio.

No se observó elevación en las enzimas hepáticas.

## DISCUSIÓN

En el año 2001 se inició en nuestro centro el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes VIH multiexperimentados en los que se observó buena respuesta y tolerancia,<sup>13</sup> apoyados en el reporte de Murphy y col.<sup>14</sup> sobre manejo con lopinavir/ritonavir en pacientes VIH sin tratamiento previo.

Los resultados obtenidos en este grupo de pacientes son mejores que los previamente reportados en estu-

dios semejantes en que se prescribieron otros inhibidores de proteasa,<sup>15,16</sup> en los que 64% de los pacientes en intención de tratar a las 24 semanas alcanzaron una carga viral menor de 400 copias/mL, y que a las 48 del 30 al 60% logran la misma meta; y son semejantes al 85 y 75% reportados por Murphy y su grupo<sup>14</sup> y Walmsley y col.<sup>17</sup> al indicar lopinavir/ritonavir con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos durante 48 semanas.

Desde los inicios de la época de la terapia antirretroviral altamente activa con inhibidores de proteasa se observó que la aparición de mutaciones de resistencia se retardaba en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de medicamento, y que incluso las mutantes tempranas mantenían la sensibilidad a diversos inhibidores de proteasa, lo que sugirió que su asociación aumentaría la duración de la supresión viral.<sup>18</sup> Posteriormente, Durant y su grupo<sup>19</sup> concluyeron que las concentraciones subóptimas de inhibidores de proteasa limitaban la respuesta del TARAA, por lo que era de esperarse que los inhibidores de proteasa más potentes alcanzaran mayores concentraciones, mejor respuesta con reducción en las tasas de resistencia y mayor efectividad, sin aumentar la toxicidad. Las concentraciones valle de la mayor parte de los inhibidores de proteasa son sólo una a seis veces superiores a la  $CE_{50}$  del virus del tipo salvaje.<sup>20</sup> Las concentraciones pueden mejorarse coadministrando dosis pequeñas de ritonavir, que al actuar sobre el citocromo favorece que el indinavir alcance concentraciones 26 veces más altas que la  $CE_{50}$ . Debido a ello, en las guías de manejo más recientes se sugiere la intensificación con ritonavir de la mayor parte de los inhibidores de proteasas.<sup>12</sup>

Ningún paciente experimentó falla virológica o rebote, y es probable que así continúen a través del tiempo, como ocurrió en la serie de Hicks y su grupo,<sup>21</sup> durante cuatro años de seguimiento. Todo parece indicar que lopinavir/ritonavir, junto con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, integra un esquema que propicia una eficiente barrera contra el surgimiento de resistencia, que favorece la supresión viral sostenida.

Al igual que Murphy<sup>14</sup> y Walmsley,<sup>17</sup> también se observó una importante recuperación inmunológica con recuentos superiores a las 200 células CD4 desde la primera evaluación.

Ningún paciente descontinuó lopinavir/ritonavir debido a eventos adversos o alteraciones de laboratorio relacionados con el medicamento, semejante a lo reportado por Murphy.<sup>14</sup> Las molestias referidas con mayor frecuencia al inicio del manejo fueron las náuseas y, en pocos casos, evacuaciones semisólidas que disminuyeron con el tiempo.

Como se reportó,<sup>14,17</sup> las elevaciones en las concentraciones de lípidos son la anormalidad de laboratorio más común, 20% de los pacientes de este grupo tienen niveles grado III y IV de colesterol o triglicéridos elevados. En seguimientos incluso de cuatro años<sup>21</sup> se ha comprobado que estas alzas persisten en el tiempo; por ello es necesario efectuar seguimientos a largo plazo para determinar la importancia clínica de dichas elevaciones.

Sólo hubo un paciente con antigenemia para hepatitis B, aunque sin datos obvios de enfermedad activa. Ningún paciente tuvo hepatitis C, razón que explica la ausencia de elevación de enzimas hepáticas en este grupo de pacientes.

Estamos conscientes que el grupo es pequeño, pero importante. La Sociedad Internacional de SIDA (IAS) toma en cuenta, para establecer conclusiones, estudios prospectivos publicados de cuando menos 20 pacientes con 48 semanas de seguimiento.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

Se demostró la gran efectividad del tratamiento con lopinavir/ritonavir junto con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo. Las ventajas se ponen de manifiesto con la mayor ac-

tividad antiviral y buena respuesta inmunológica y mejor tolerancia. Se espera que este régimen pueda mantener su durabilidad durante un tiempo prolongado.

## REFERENCIAS

1. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. AIDS 1998;12:2161-67.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.
3. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. BMJ 2004;328:249-55.
4. Louie M, Markowitz M. Goals and milestones during treatment of HIV-1 infection with antiretroviral therapy: a pathogenesis-based perspective. Antiviral Res 2002;55:15-25.
5. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nat Med 2003;9:727-28.
6. Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease: clinical important pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1997;32:194-209.
7. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. J Infect Dis 2000;182:758-65.
8. Montaner JS, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. Lancet 1998;325:1919-22.
9. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. J Infect Dis 1999; 179:790-98.
10. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2003;63:769-802.
11. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV Infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:1-19.
12. The (DHHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. (The Living Document: October 29, 2004). Disponible en el portal: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>.
13. Ayala-Gaytán JJ, Zapata de la Garza ER, Valdovinos- Chávez SB, González- Martínez PM. Eficacia del lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes multiexperimentados con infección VIH. Importancia del genotipo basal. Med Int Mex 2004;20:272-79.

14. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48- week results. AIDS 2001;15:1-9.
15. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. AIDS 2001;15:1369-77.
16. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV infection in adults. N Engl J Med 1999;341:1865-73.
17. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, et al. Lopinavir-Ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002;346:2039-46.
18. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. Nat Med 1996;2:760-66.
19. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, et al. Importance of protease inhibitors plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000;14:1333-39.
20. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, et al. Drug resistance and predicted virological responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. J Infect Dis 2000;182:758-65.
21. Hicks C, King MS, Gulick RM, White Jr AC, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment -naïve patients: 4 year follow-up study. AIDS 2004;18:775-79.
22. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. Update Recommendations of the International AIDS Society -USA Panel. JAMA 2002;288:222-35.

**Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente en nuestras direcciones

**[www.cmim.org.mx](http://www.cmim.org.mx)  
[www.amim.org.mx](http://www.amim.org.mx)**