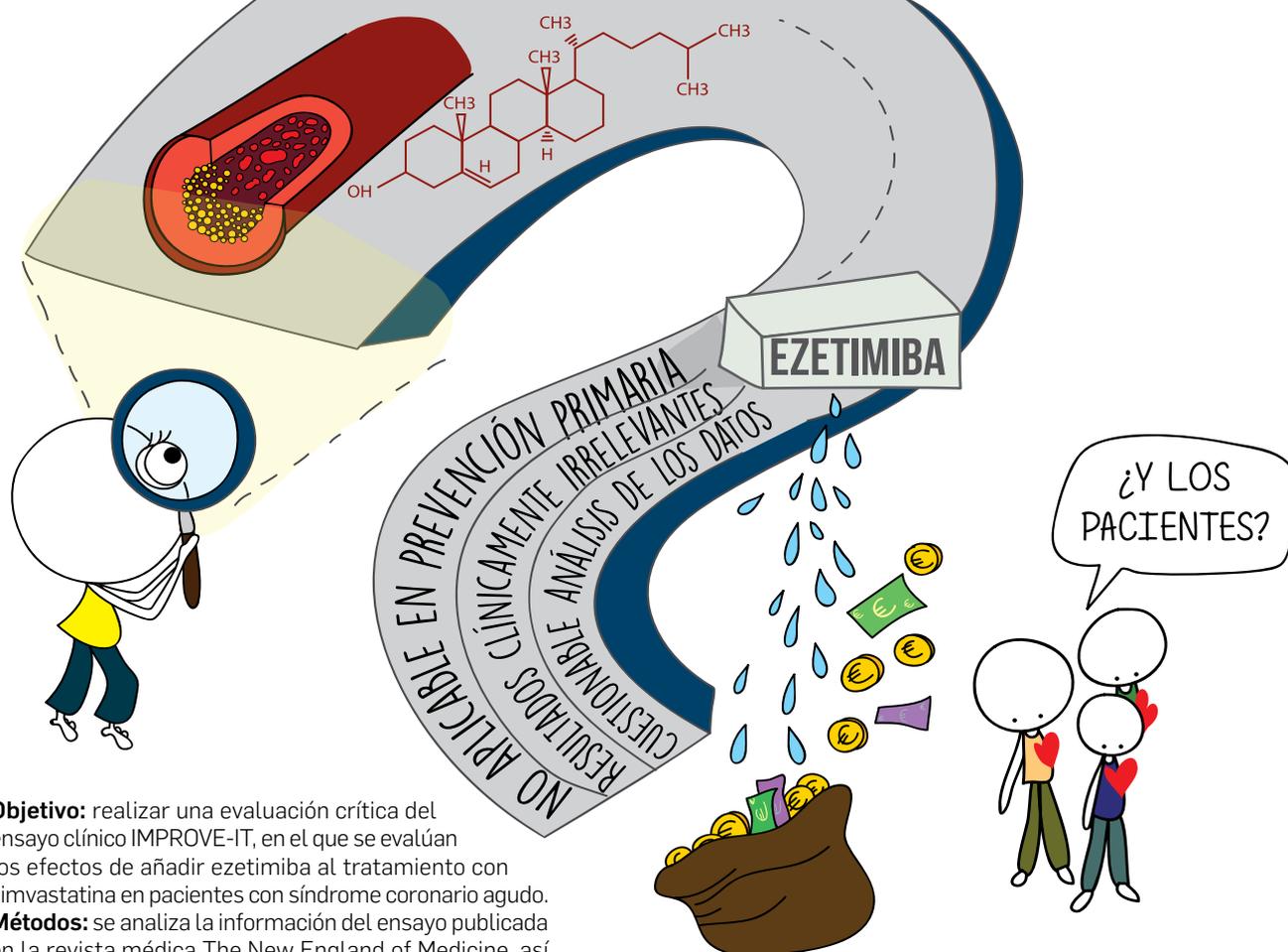


# ¿IMPROVE-IT?



## resumen

**Objetivo:** realizar una evaluación crítica del ensayo clínico IMPROVE-IT, en el que se evalúan los efectos de añadir ezetimiba al tratamiento con simvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo.

**Métodos:** se analiza la información del ensayo publicada en la revista médica The New England of Medicine, así como los documentos hechos públicos por parte de las agencias reguladoras. **Resultados y conclusiones:** el ensayo IMPROVE-IT se realizó en pacientes en prevención secundaria y sus resultados no son aplicables a los pacientes en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular. Los estrictos criterios de inclusión y exclusión hacen difícilmente extrapolables sus resultados a todos los pacientes con SCA. Tampoco serían aplicables a otros pacientes en prevención secundaria con una patología diferente al SCA. Las diferencias encontradas entre ezetimiba y placebo son clínicamente irrelevantes según los criterios de los propios investigadores que diseñaron el protocolo inicial del estudio. La significación estadística se obtuvo tras una forma poco razonable de imputar datos ficticios a los pacientes con ausencia de información sobre los episodios de la variable principal. El ensayo IMPROVE-IT no aporta evidencia suficiente para utilizar ezetimiba en asociación a una estatina para el SCA. El comité asesor de la FDA recomienda que se prohíba a la compañía farmacéutica difundir el mensaje de que la adición de ezetimiba a la simvastatina puede disminuir la incidencia de episodios cardiovasculares.

## Ensayo IMPROVE-IT (ezetimiba añadida a simvastatina en el síndrome coronario agudo). Una lectura crítica

JUAN ERVITI LÓPEZ  
Sección de Información y Asesoría del Medicamento. SNS-0

## Introducción

La ezetimiba es un fármaco que fue aprobado en España en abril de 2003 en virtud de su capacidad de disminuir los niveles plasmáticos de colesterol. Sin embargo, durante más de 12 años este fármaco ha sido utilizado sin constancia de que produzca algún efecto positivo en términos de morbimortalidad.

En este tiempo se publicaron tres ensayos clínicos que cuestionaban la utilidad clínica de este medicamento. En abril de 2008 se publicó el ensayo ENHANCE,<sup>1</sup> realizado en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar a los que se administró ezetimiba 10 mg o placebo durante 2 años. La variable principal fue el cambio en el grosor de la arteria carótida íntima-media. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la variable principal. En este ensayo no se publicaron datos sobre mortalidad.

Unos meses después, en septiembre de 2008, se publicó el ensayo SEAS<sup>2</sup> realizado en 1.873 pacientes con estenosis aórtica asintomática leve-moderada. La variable principal fue la combinación de las siguientes variables individuales: mortalidad cardiovascular, recambio de válvula aórtica, infarto no fatal, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardiaca, revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea o ictus no hemorrágico. Al comparar los efectos de la asociación ezetimiba/simvastatina (10/40 mg) frente a placebo durante 4 años, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la variable principal, ni en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad total.

En junio de 2011 se publicó el ensayo SHARP<sup>3</sup>, realizado en 9.270 pacientes con enfermedad renal crónica. La variable principal fue la combinación de infarto no fatal, mortalidad coronaria, ictus hemorrágico o cualquier revascularización arterial. Se compararon los efectos de la administración de ezetimiba/simvastatina (10/20 mg) frente a placebo durante 5 años. Los resultados en la variable principal mostraron una reducción del riesgo estadísticamente significativa en el grupo tratado con ezetimiba/simvastatina (11,3% frente a 13,4%; RR= 0,85, IC95% 0,74-0,94). En términos absolutos, la reducción del riesgo fue del 2,1%, lo que supone una reducción anual del 0,43%. No se obtuvieron beneficios estadísticamente significativos en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad total.

En junio de 2015 se ha publicado el ensayo IMPROVE-IT, realizado sobre 18.144 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (SCA) con factores de riesgo cardiovascular asociados. Los participantes recibieron ezetimiba/simvastatina (10/40 mg) o simvastatina 40 mg / placebo durante 7 años<sup>4</sup>.

Hasta la fecha, la ezetimiba no ha demostrado beneficio alguno en prevención primaria. En prevención secundaria, tampoco ha demostrado beneficios administrado como monoterapia.

En Navarra, con una población aproximada de 640.000 habitantes, a fecha 09/12/2015 había 4.158 individuos en tratamiento con ezetimiba (6,5 por 1000 hab), de los cuales 2.642 (63,5% del total) recibían el fármaco en monoterapia y, el resto, asociado a una estatina. Del total de pacientes tratados con ezetimiba, 2.183 (52,5%) lo recibían para la prevención secundaria cardiovascular, 110 pacientes (2,6%) para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar y 1.865 (44,8%) para la prevención primaria cardiovascular. El consumo total de ezetimiba en Navarra en 2015 ascendió a unos 1,7 millones de euros.

El objetivo de este artículo es realizar una evaluación crítica del ensayo IMPROVE-IT y discutir qué información aporta en la reducción de morbimortalidad.

## Métodos

A principios de octubre de 2015 se solicitó desde el Bit Navarra a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la información completa sobre este estudio (*Clinical Study Report*). El 22/10/2015 la EMA respondió diciendo que la asociación ezetimiba/simvastatina correspondía a una sustancia (ezetimiba) no aprobada de forma centralizada sino por reconocimiento mutuo. La evaluación ha sido realizada por la Agencia Alemana del Medicamento y la EMA no dispone de esta información.

El 17/12/2015 la FDA publicó un documento del comité asesor sobre medicamentos para enfermedades endocrínicas y metabólicas (*Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee*)<sup>5</sup>. Este documento contiene una evaluación del ensayo IMPROVE-IT realizada por diferentes técnicos de la FDA, basada en la información del *Clinical Study Report*. Para la realización de este artículo se ha tenido en cuenta este informe y los datos contenidos en la publicación del ensayo en la revista *The New England Journal of Medicine*.

## Descripción del ensayo IMPROVE-IT

### Pregunta del investigador

¿Es eficaz añadir ezetimiba a la simvastatina en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo con factores de riesgo CV asociados?

## Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego con una duración mínima prevista de 2,5 años.

## Emplazamiento

1.147 centros de 39 países de Norteamérica, Europa, Australia, Nueva Zelanda, Asia y Latinoamérica.

## Pacientes

Pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en los 10 días previos con factores de riesgo CV asociados como diabetes mellitus, angiografía coronaria previa o intervención coronaria percutánea durante el último ingreso.

## Criterios de inclusión

Pacientes de edad  $\geq 50$  años, con c-LDL=50-125 mg/dl para aquellos sin tratamiento hipolipemiente previo y 50-100 mg/dl para los que lo tenían previamente.

Los criterios de exclusión principales fueron: cirugía de puente aortocoronario programada, aclaramiento de creatinina elevado.

## Intervención

Se aleatorizaron 18.144 pacientes a recibir la asociación de simvastatina (40 mg/día) y ezetimiba (10 mg/día) o bien simvastatina (40 mg/día) y placebo.

A los pacientes de cualquier grupo de tratamiento con c-LDL  $> 79$  mg/dl se les incrementó la dosis de simvastatina a 80 mg/día, sin romper el cegamiento. La FDA publicó una alerta<sup>6</sup> sobre esta dosificación y, a partir de este momento, la dosis se disminuyó a 40 mg/día. Si no se conseguían valores de c-LDL  $\leq 100$  mg/dl se interrumpía el tratamiento y se pautaba una estatina de mayor potencia. El análisis se realizó según intención de tratar.

## Medidas de resultados

### Variable principal

Variable combinada de muerte de origen cardiovascular, IAM no mortal, angina inestable que requiere ingreso hospitalario, revascularización coronaria ( $\geq 30$  días tras la aleatorización) e ictus no mortal.

### Variables secundarias

- muerte por cualquier causa o evento coronario mayor o ictus no fatal
- muerte por enfermedad coronaria o infarto no fatal o revascularización coronaria de urgencia  $\geq 30$  días tras la aleatorización
- muerte por enfermedad cardiovascular o infarto no fatal u hospitalización por angina inestable o cualquier revascularización  $\geq 30$  días tras la aleatorización o ictus no fatal

## Resultados

Tras 7 años de seguimiento a un total de 18.144 pacientes (mediana de seguimiento = 6 años), se observaron los resultados que muestra la tabla 1.

No se observaron diferencias significativas en términos de seguridad.

Después de 6 años de seguimiento, el 42% de los pacientes en cada grupo había abandonado el tratamiento.

## Conclusión de los autores

La ezetimiba asociada a una estatina incrementa la disminución de c-LDL y mejora las variables de resultado cardiovasculares. Además, la disminución del c-LDL a niveles inferiores a los objetivos establecidos proporciona un beneficio adicional.

## Papel de los financiadores

Financiado por Merck, compañía propietaria de la ezetimiba.

## Evaluación crítica del ensayo

### Diseño del estudio

El ensayo fue doble ciego y aleatorizado. Sin embargo, en la publicación no se ofrece ninguna información sobre cómo se realizó la ocultación de la secuencia de aleatorización ni se dieron detalles del cegamiento. En este ensayo, uno de los brazos recibía un hipolipemiente (simvastatina) mientras que, el otro brazo, recibía dos hipolipemientes (simvastatina/ezetimiba).

Es previsible que el descenso de colesterol fuera mayor en los pacientes que recibían dos hipolipemientes. En los ensayos que se da esta circunstancia, se puede poner en riesgo el cegamiento. Si los médicos tienen acceso a los datos de la analítica de los pacientes, se puede deducir cuál es el tratamiento que está recibiendo cada paciente.

**Tabla 1.** Resultados principales del ensayo IMPROVE-IT.

Variables	Nº pacientes (%)		
	SIMVAS (N=9.077)	SIMVAS+EZE (n=9.067)	Hazard ratio (IC95%)
<b>Variable principal</b>			
Muerte cardiovascular o evento coronario mayor o ictus no fatal	2.742 (34,7)	2.572 (32,7)	0,936 (0,89-0,99)
<b>Variables secundarias</b>			
Muerte por cualquier causa o evento coronario mayor o ictus no fatal	3.246 (40,3)	3.089 (38,7)	0,95 (0,90-1,0)
Muerte coronaria o infarto no fatal o revascularización coronaria	1.448 (18,9)	1.322 (17,5)	0,91 (0,85-0,98)
Muerte CV o IAM no fatal u hospitalización por angina inestable o cualquier revascularización ≥30 días o ictus no fatal	2.869 (36,2)	2.716 (34,5)	0,95 (0,90-1,0)

### La población en estudio.

#### Criterios de inclusión y exclusión

El ensayo IMPROVE-IT se realizó en pacientes en prevención secundaria y sus resultados no son aplicables a los pacientes en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular.

Los estrictos criterios de inclusión y exclusión hacen difícilmente extrapolables sus resultados a otros pacientes que hayan sufrido un SCA y tampoco serían aplicables a otros pacientes en prevención secundaria con una patología diferente al SCA.

### Los resultados

#### Eficacia

Los resultados publicados muestran una eficacia muy modesta, NNT= 50 (27-289) tras una mediana de 6 años. Es decir, se requiere tratar a 50 pacientes durante 6 años para evitar un evento de la variable principal. La significación estadística de la variable principal combinada se obtuvo gracias a la contribución de los datos en infarto no fatal e ictus no fatal<sup>5</sup>.

No se obtuvieron diferencias respecto al placebo ni en mortalidad total ni en mortalidad cardiovascular.

En las figuras 1 y 2 se expresa de forma gráfica los efectos en términos absolutos de la adición de ezetimiba. Las caras verdes significan las personas que no han sufrido ningún evento de la variable principal. Las caras rojas representan a pacientes que han experimentado alguno de los episodios incluidos en la variable principal. Las caras amarillas (figura 2) se refieren a los pacientes que presumiblemente han evitado un episodio de la variable principal gracias a la ezetimiba.

### Magnitud de los resultados y relevancia clínica de los datos publicados

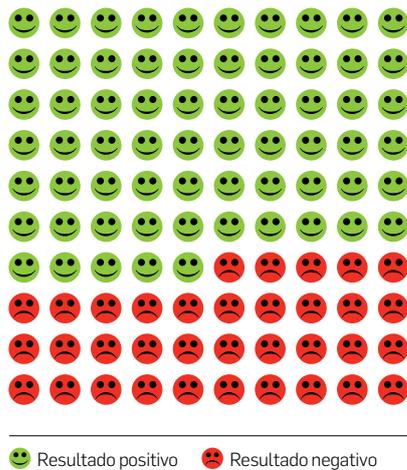
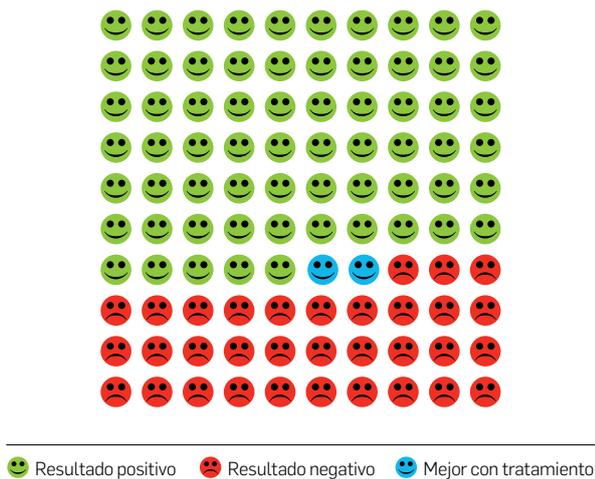
Los resultados en la variable principal y secundarias están todas en el límite de la significación estadística. La duración prevista del ensayo estaba en torno a los 2,5 años. Durante casi 7 años no se observaban diferencias entre la ezetimiba y placebo en los análisis intermedios realizados. El protocolo original se modificó en 5 ocasiones. En el mismo se había previsto realizar dos análisis intermedios, aunque se realizó también un tercer análisis no justificado y se aumentó el tamaño muestral finalmente en un 80%. Al concluir el ensayo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal. Para ello hubo que prolongar el estudio de los 2,5 años inicialmente previstos a los 7 años de seguimiento medio<sup>5</sup>.

### Dudas sobre la eficacia real de la ezetimiba

En la revisión del ensayo que publicó el comité asesor sobre medicamentos para enfermedades endocrinológicas y metabólicas de la FDA<sup>5</sup>, se cuestiona seriamente el análisis estadístico realizado que concluyó que había diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo ezetimiba+simvastatina.

En los ensayos clínicos suele darse la circunstancia de que hay una serie de pacientes con datos incompletos (*missing data*), por motivos diversos. En el caso del IMPROVE-IT, el 11% de los pacientes no tenían información sobre la variable principal, es decir, si habían desarrollado o no alguno de los episodios incluidos en la misma.

Para solucionar esta circunstancia, a estos pacientes sin datos se les imputa un dato ficticio para poder realizar el análisis estadístico. Se procura asignar un valor razonable y que sea parecido al observado en la realidad en un grupo de pacientes similares del ensayo.

**Figura 1.** Pacientes tratados con simvastatina + placebo.**Figura 2.** Pacientes tratados con simvastatina + ezetimiba.

En el ensayo IMPROVE-IT se imputaron datos ficticios en la variable principal a unos 2000 pacientes. La compañía utilizó los resultados observados en aquellos pacientes que completaron todo el ensayo para imputar esos datos a los casos sin información. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sin información correspondía a pacientes que habían abandonado el tratamiento antes de la finalización del estudio. En el ensayo hay información suficiente sobre pacientes que abandonaron el tratamiento pero fueron seguidos hasta el fin del estudio. Parece más razonable imputar los datos reales observados en estos pacientes a aquellos que también abandonaron la medicación en estudio y que, además, cuentan con información sobre los episodios de la variable principal. Si se hubiera hecho así, las diferencias globales entre los dos grupos en estudio hubieran resultado estadísticamente no significativas. Dicho de otra manera, la ezetimiba no sería más eficaz que el placebo en este tipo de pacientes.

El 14/12/2015, el comité asesor de la FDA recomendó que se prohíba a la compañía farmacéutica difundir el mensaje de que la adición de ezetimiba a la simvastatina puede disminuir la incidencia de episodios cardiovasculares. Ello se debe a que el ensayo IMPROVE-IT no aporta evidencia suficiente para apoyar esta afirmación<sup>7,8</sup>.

### Seguridad

En la publicación del ensayo se ofrece muy poca información sobre aspectos de seguridad. No se dan datos de los efectos adversos graves registrados en cada uno de los grupos. Sin embargo, en el informe de la FDA<sup>4</sup> se ofrece una información exhaustiva y parece que no hay importantes diferencias en seguridad entre los dos grupos en estudio.

En la práctica clínica la miopatía es un efecto adverso común e incapacitante de las estatinas. En los ensayos clínicos se infra-diagnostican deliberadamente los casos de miopatía al definirla como presencia de dolor muscular o debilidad y niveles de CPK 10 veces superiores a la normalidad (incluido el ensayo IMPROVE-IT). Probablemente casi todos los ensayos clínicos infra-estiman la incidencia de miopatía, ya que la debilidad o el dolor muscular limitan las actividades de la vida diaria y la realización de ejercicio, pero rara vez cursan con valores de CPK entre 1,5 y 2 veces superiores a la normalidad.

### Las continuas enmiendas al protocolo del ensayo

El protocolo del ensayo IMPROVE-IT ha sido modificado en numerosas ocasiones. El número de eventos para la variable principal se incrementó de 2.955 a 5.250. El tamaño muestral también se aumentó de 10.000 a 12.500 en la segunda enmienda y, finalmente, a más de 18.000 pacientes en la tercera enmienda. El objetivo de estos incrementos era el poder asignar significación estadística a diferencias cada vez más pequeñas en términos absolutos (ver tabla 2). Inicialmente se estimó que la mínima diferencia clínicamente relevante entre ambos grupos era de un 3%. Los análisis intermedios mostraban unas diferencias entre los grupos en estudio de la mitad de este valor.

Se realizaron dos análisis intermedios no previstos en el protocolo inicial. En mayo de 2012 (7 años después del inicio del estudio), el comité de seguridad (*Data Safety Monitoring Board*) observó que en el segundo análisis intermedio no había diferencias significativas entre los grupos en estudio. En Marzo de 2013 (8 años desde el inicio) se realiza un tercer análisis intermedio y no hay constancia de que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Este último análisis intermedio se realizó fuera del protocolo aprobado. En septiembre de 2014 finaliza el ensayo. En la tabla 2 se resumen los cambios al protocolo inicial realizados durante el desarrollo del ensayo IMPROVE-IT.

**Tabla 2.** Relación de cambios al protocolo del ensayo IMPROVE-IT<sup>5</sup>.

Fecha	Cambio al protocolo	Explicación de la compañía	Comentarios
Octubre 2005	Inicio del reclutamiento		
Abril 2007	<b>Primera enmienda</b> Se excluyen pacientes con CrCl<30 ml/min y pacientes con SCA que requieren bypass coronario.		
Septiembre 2007	<b>Segunda enmienda</b>  El número de eventos para la variable principal se incrementa de 2.955 a 5.250. El tamaño muestral se aumenta de 10.000 a 12.500.  Se limita el reclutamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.	Se incrementa el número de eventos previstos en la variable principal hasta 5.250 para mejorar la potencia estadística del estudio para detectar una reducción significativa del riesgo.  La razón es que inicialmente estaba previsto que estos pacientes representaran un tercio de la muestra y en ese momento eran la mitad de los reclutados.	El argumento no es correcto. La potencia prevista sigue siendo la misma que en la versión anterior del protocolo (90%). Lo que se cambia es la magnitud de la diferencia mínimamente relevante (inicialmente un 3%). En los análisis intermedios la diferencia real encontrada era la mitad de la "mínimamente relevante". El número de eventos previstos se aumenta en un 78% y el tamaño muestral en un 25%.
Marzo 2008	<b>Tercera enmienda</b> Se incrementa el tamaño muestral a 18.000 pacientes	Se incrementa el tamaño muestral a 18.000 para mantener la potencia del estudio.	En realidad, al mantener siempre la potencia del 90% e incrementar el tamaño muestral, se busca que una diferencia de magnitud muy inferior a la inicialmente prevista alcance la significación estadística. El tamaño muestral se aumenta en un 80%.
Marzo 2010	<b>Primer análisis intermedio</b> Se realiza tras alcanzar el 50% de los eventos esperados	El comité de seguridad recomienda que el ensayo continúe.	Han pasado casi 5 años desde el inicio del ensayo y no se observan diferencias entre la adición de ezetimiba 10 mg/d y placebo
Junio 2011	<b>Cuarta enmienda</b> Se suspende la administración de simvastatina a dosis de 80 mg. Se incluye un segundo análisis intermedio cuando se alcance el 75% de los eventos esperados en la variable principal.	La decisión está motivada por una nota de seguridad de la FDA sobre la simvastatina 80 mg.	
Marzo 2012	<b>Segundo análisis intermedio</b>	El comité de seguridad recomienda que el ensayo continúe.	Han pasado unos 6,5 años desde el inicio. No hay diferencias frente a placebo. Se planifica otro análisis intermedio a los 9 meses no recogido en el protocolo final.
Marzo 2013	<b>Tercer análisis intermedio</b>	El comité de seguridad recomienda que el ensayo continúe. Se reajusta el valor nominal alfa ("p") para el análisis final de los resultados en la variable principal a 0,0394 aproximadamente.	Han pasado unos 7,5 años desde el inicio. No hay diferencias frente a placebo.
Septiembre 2014	Fin del ensayo		Más de 9 años desde el inicio del reclutamiento. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas.
Noviembre 2014	Presentación de los resultados en las sesiones científicas de la <i>American Heart Association</i>		
Junio 2015	Publicación del ensayo en el NEJM		

## Conclusiones

El ensayo IMPROVE-IT se realizó en pacientes en prevención secundaria y sus resultados no son aplicables a los pacientes en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular.

Los estrictos criterios de inclusión y exclusión hacen difícilmente extrapolables sus resultados a todos los pacientes con SCA. Tampoco serían aplicables a otros pacientes en prevención secundaria con una patología diferente al SCA.

Las diferencias encontradas entre ezetimiba y placebo son clínicamente irrelevantes según los criterios de los propios investigadores que diseñaron el protocolo inicial del estudio.

La significación estadística se obtuvo tras una forma poco razonable de imputar datos ficticios a los pacientes con ausencia de información sobre los episodios de la variable principal.

El ensayo IMPROVE-IT no aporta evidencia suficiente para utilizar ezetimiba en asociación a una estatina para el SCA.

El comité asesor de la FDA recomienda que se prohíba a la compañía farmacéutica difundir el mensaje de que la adición de ezetimiba a la simvastatina puede disminuir la incidencia de episodios cardiovasculares.

## Bibliografía

1. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef A, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-1443
2. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-1356
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson Ch, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397
5. FDA Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC). December 14, 2015.
6. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. June 08, 2011 (accedido 28/12/2015).
7. Husten L. FDA Takes Another Look at Ezetimibe. *MedPage Today* (accedido 28/12/2015)
8. Clarke T. Merck fails to win FDA panel backing for Vytorin heart claim. *Reuters* (accedido 28/12/2015).



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**

---

**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

PRESIDENTA

Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE

Ignacio Yurss Arruga

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Gabriela Elizondo Rivas

COORDINADOR

Juan Erviti López