

Actualidades del tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo

Matus-Santos JA,* Arce-Salinas C,* Flores-Díaz D,* Reynoso-Noverón N,** Villarreal-Garza C,*** Alvarado-Miranda A,* Lara-Medina F,* Mohar-Betancourt A**,****

RESUMEN

El cáncer de mama HER2-positivo representa el 20% de todos los casos; se caracteriza por poseer una mayor agresividad biológica; sin embargo, desde el advento de las terapias biológicas, el pronóstico y el curso clínico de la enfermedad han cambiado. El objetivo de esta revisión es dar una perspectiva de los tratamientos actuales.

Palabras clave: Cáncer de mama, HER2-positivo, terapias biológicas, tratamientos actuales.

ABSTRACT

Breast cancer HER2-positive represents 20% of all cases; It is characterized by greater biological aggressiveness; however, since the advent of biological therapies, prognosis and clinical course of the disease have changed. The objective of this review is to give an overview of current treatments.

Keywords: *Breast cancer, HER2-positive, biologic therapies, current treatments.*

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es un problema de salud mundial y representa la principal malignidad en el género femenino en países desarrollados como EUA, en donde para el año 2014 se estimaron 235,030 nuevos casos de cáncer de mama invasor y 40,430 muertes por esta enfermedad.¹ En México, el cáncer de mama representa un problema creciente de salud pública,² con una incidencia en el año 2009 de 15 casos por 100,000 mujeres, siendo mayor en los estados de Coahuila (18 casos por 100,000 mujeres) y el Distrito Federal (17 casos por 100,000 mujeres).³

En general, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea de la cual se han reportado varios sub-

tipos biológicos,⁴ los cuales tienen comportamientos clínicos y terapéuticos diferentes. Uno de estos subtipos es el cáncer de mama HER2-positivo.

La sobreexpresión de HER2 reportada en México es del 20%^{5,6} en los carcinomas invasores de mama, lo cual en general representaba mal pronóstico y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia^{7,8} hasta la llegada de las terapias biológicas para este subgrupo de pacientes.

TRASTUZUMAB

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa en el dominio extracelular del receptor HER2 (epítope IV)⁹ e interfiere con la dimerización HER2/HER3 ligando-independiente,¹⁰ con lo que se bloquea la activación de la vía de señalización RAS-MAPK, que promueve la proliferación celular e inhibe la muerte celular a través de la vía PI3K-AKT-Mtor.¹¹⁻¹³ También desencadena una respuesta inmune contra las células que sobreexpresan el receptor HER2 mediada por anticuerpos debido a la unión del receptor Fc de las células efectoras inmunes.¹⁴

En las pruebas realizadas en líneas celulares y modelos xenográficos, se demostró una interacción

* Departamento de Oncología Médica/Tumores Mamarios.

** Unidad de Epidemiología.

*** Departamento de Investigación Clínica. Centro de Cáncer de Mama, Tecnológico de Monterrey.

**** Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Universidad Nacional Autónoma de México.

Instituto Nacional de Cancerología, México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/revmexmastol>

sinérgica con la combinación con doxorubicina, epirubicina, paclitaxel, docetaxel, carboplatino y gemcitabina, que a la postre permitió la exploración de estas combinaciones en la clínica con un beneficio clínico en las pacientes.^{15,16}

La aprobación del trastuzumab como primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia se basó en el estudio fase III que comparó la combinación de trastuzumab con paclitaxel o el esquema AC versus quimioterapia sola. Los resultados del estudio demostraron mejoría en la respuesta global 50% versus 32% ($p < 0.001$), supervivencia libre de progresión (SLP) 7.4 meses versus 4.6 meses ($p < 0.001$) y supervivencia global (SG) 25.1 meses vs 20.3 meses ($p = 0.046$).⁹ Marty y colaboradores realizaron un estudio confirmatorio fase III en el que evaluaron la combinación de docetaxel monoterapia en comparación con docetaxel/trastuzumab; confirmaron que la combinación incrementó la tasa de respuesta 61% versus 34%, $p = 0.0001$, mejoró el tiempo a la progresión 11.7 meses versus 6.1 meses, $p = 0.0002$, y la supervivencia global 31 meses versus 23 meses, $p = 0.0325$.¹⁷ Basados en estos resultados, desde el año 2002, el trastuzumab combinado con quimioterapia fue el tratamiento estándar.

El trastuzumab ha sido empleado más allá de la progresión a la primera línea de tratamiento; el estudio GBG 26/BIG 3-05 confirmó su beneficio. En este estudio fase III, las pacientes que habían tenido falla a la primera línea de tratamiento con trastuzumab fueron aleatorizadas a recibir capecitabina monoterapia versus capecitabina combinada con trastuzumab; la mediana de seguimiento del estudio fue de 20.7 meses. El reporte final de supervivencia no encontró diferencias entre los tratamientos, con una mediana de SG de 20.6 meses para el grupo tratado con capecitabina versus 24.9 meses para el grupo tratado con capecitabina/trastuzumab, HR 0.94 (IC 95% 0.65-1.35 $p = 0.073$). Sin embargo, un análisis *post hoc* demostró que las pacientes que han progresado a una segunda línea y vuelven o continúan siendo tratadas con trastuzumab tienen una mejor supervivencia postprogresión de 18.3, comparada con 13.3 meses, respectivamente (HR 0.63 $p = 0.02$).¹⁸

LAPATINIB

El primer inhibidor tirosin-cinasa (TKI) aprobado para tratar el cáncer de mama fue lapatinib, con un mecanismo de acción distinto al trastuzumab. Este

TKI se une de forma reversible¹⁹ y competitiva¹⁸ al sitio de unión del ATP en el dominio tirosin-cinasa intracelular del receptor HER2 y EGFR,²⁰ con lo que se inhibe la cascada de señalización. En un estudio inicial en pacientes con cáncer de mama metastásico, se evaluó la combinación de paclitaxel y lapatinib en primera línea de tratamiento; se reportaron tasas de respuesta de 24% y un 31% de beneficio clínico, siendo los eventos adversos más comunes la diarrea (46%), *rash* (32%) grado 1 y 2.²¹

La aprobación de lapatinib combinado con capecitabina en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión a antraciclinas, taxanos y trastuzumab fue resultado del estudio fase III que mostró en el análisis interino que la combinación redujo un 51% el riesgo de progresión (RR 0.49; IC: 0.34-0.71; $p < 0.001$); la mediana de tiempo a la progresión fue de 8.4 meses versus 4.4 meses y la tasa de respuesta del 22% para combinación versus 14% para capecitabina sola.²²

Los resultados previos impulsaron el estudio de lapatinib en primera línea de tratamiento. El estudio NCIC CTG MA.31 evaluó la combinación de lapatinib o trastuzumab más un taxano en primera línea; a un seguimiento de 21.5 meses, demostró una supervivencia libre de progresión (SLP) de 9 meses para las pacientes tratadas con lapatinib y de 11.3 meses para aquéllas tratadas con trastuzumab.²³ Los resultados de este estudio confirman que trastuzumab sigue siendo el tratamiento de elección en primera línea.

Basados en estudios *in vitro* que hicieron evidente la sinergia con el doble bloqueo HER2,²⁰ lapatinib ha sido evaluado en la combinación con trastuzumab. El estudio EGF104900 evaluó en pacientes con cáncer de mama metastásico refractario a trastuzumab la actividad de lapatinib versus la combinación de lapatinib, trastuzumab. Los resultados de este estudio fase III con 296 enfermas incluidas demostraron un beneficio en SLP a favor de la combinación, HR 0.73 IC 95% 0.57-0.93, $p = 0.008$, y en la tasa de beneficio clínico, también a favor de la combinación, 24.7% versus 12.4%, $p = 0.01$.²⁴ El análisis final reportó beneficio en SG a favor de la terapia combinada, HR 0.74, IC 95% 0.57-0.97, $p = 0.026$. El beneficio absoluto de 4.5 meses en SG fue independiente del estado funcional, los sitios y número de enfermedad metastásica.²⁵ Basados en estos resultados, la combinación de lapatinib y trastuzumab está indicada en pacientes multitratadas HER2-positivo.

PERTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un diferente epítope del dominio extracelular del receptor HER2 (epítope II)²⁶ respecto al trastuzumab, evitando de esta manera la dimerización de HER2 y HER3 y bloqueando la activación de las vías de señalización. El uso de la combinación pertuzumab y trastuzumab mostró mayor regresión tumoral respecto a la monoterapia. Así mismo, la combinación también mostró actividad antitumoral en modelos de resistencia a trastuzumab, lo que sugiere que trastuzumab y pertuzumab tienen mecanismos de acción complementarios.²⁷

Pertuzumab fue aprobado en los EUA por la FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) en el año 2012 como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico en combinación con trastuzumab y docetaxel, basados en los datos iniciales del estudio CLEOPATRA. Éste fue un estudio fase III que evaluó la combinación de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel en comparación con doce- taxel y trastuzumab; los resultados demostraron un intervalo libre de progresión de 18.5 m en el brazo de pertuzumab versus 12.4 m en el brazo control (RR: 0.62; IC 95%: 0.51-0.75; $p < 0.001$).²⁸ Recientemente, la actualización de este estudio confirmó el beneficio en SLP y un beneficio en SG de 56.5 meses versus 40.8 m en el grupo con el bloqueo dual HER2 respecto al grupo control (RR 0.68; IC 95%: 0.56-0.84; $p \leq .001$). La toxicidad más frecuentemente reportada para el brazo con pertuzumab fue diarrea, *rash*, mucositis, neutropenia febril y piel seca.²⁹

Basados en estos resultados, actualmente la recomendación internacional para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo metastásico en primera línea es doble bloqueo de HER2 con trastuzumab y pertuzumab combinados con docetaxel.³⁰

Recientemente, se presentaron los resultados del estudio MARIANNE, que es un ensayo fase III que evaluó la combinación de pertuzumab y TDM1 versus trastuzumab combinado con un taxano (TH), versus TDM1 como monoterapia; incluyó 1,095 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo sin tratamiento previo, en quienes se demostró a un seguimiento de 35 meses que los dos brazos de tratamiento que contenían TDM1 no fueron inferiores, pero tampoco superiores; la SLP fue de 15.2 meses (HR 0.87 IC 95% 0.69-1.08, $p =$

0.14) versus 13.7 meses para HT. La SG aún no ha sido alcanzada.³¹

T-DM1

El T-DM1 es el primer inmunoconjuguado anticuerpo-fármaco que resulta de la combinación de trastuzumab y DM1 (un derivado de emtansina 1; potente inhibidor de microtúbulos utilizado en la década de los 70). El T-DM1 conserva el mecanismo de acción de trastuzumab e incorpora la entrega intracelular del citotóxico específicamente en células con sobreexpresión de HER2, con lo que mejora el índice terapéutico y minimiza la exposición de tejidos normales.^{32,33}

Un estudio fase II mostró una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 34.5%, una tasa de beneficio clínico del 48.2% y una mediana de SLP de 7.2 meses en pacientes con enfermedad metastásica HER2-positivo tratadas previamente con antraciclinas, taxanos, capecitabina, trastuzumab y lapatinib.³⁴

El estudio fase III EMILIA³⁵ evaluó el papel del T-DM1 en pacientes previamente tratadas con trastuzumab y taxanos. Se aleatorizaron 991 enfermas a recibir cualquiera de los dos tratamientos, T-DM1 versus la combinación de lapatinib + capecitabina. Los hallazgos del estudio a una mediana de seguimiento de 19 meses mostraron un incremento en la SG de 30.9 meses versus 25.1 meses a favor de T-DM1 (RR 0.68; IC 95%: 0.55-0.85; $p < 0.001$). La toxicidad que se reportó con mayor frecuencia fue trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas en el brazo de T-DM1. Con esta información, la FDA aprobó el fármaco en febrero de 2013 para ser empleado posterior a la falla de trastuzumab y taxanos. Actualmente, se considera al T-DM1 como la segunda línea de tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de ASCO (por sus siglas en inglés, *American Society of Clinical Oncology*)³⁴ y ESMO (por sus siglas en inglés, *European Society for Medical Oncology*).³⁵

Finalmente, el estudio TH3RESA³⁶ se realizó en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica que progresaron a dos o más líneas de tratamiento anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib). El estudio incluyó 602 mujeres que fueron aleatorizadas a recibir T-DM1 versus el esquema de elección del investigador. El estudio mostró un aumento significativo en la SLP en el grupo de T-DM1 de 6.2 meses versus 3.3 meses en el grupo de control (RR 0.58; IC 95%: 0.422-0.661; $p < 0.0001$); el análisis interino de la SG (con 105

muertes ocurridas) mostró una tendencia a favor de T-DM1, con un (RR 0.552, IC 95%: 0.369-0.826), sin que sea concluyente debido a que no cruzó el límite O'Brien-Fleming preespecificado.

CONCLUSIONES

Desde la introducción de la terapia dirigida contra HER2, el pronóstico del cáncer de mama metastásico ha mejorado de forma significativa. Trastuzumab, el primer anticuerpo monoclonal empleado con esta indicación, demostró un beneficio en la SLP y la SG. Actualmente, con las nuevas terapias se ha logrado mejorar los desenlaces, con un incremento significativo de 25.1 meses a 55.6 con la terapia dual anti-HER2. Sin bien estos avances son muy importantes, los esfuerzos no han cesado; la investigación actual está dirigida a la búsqueda de nuevos fármacos y/o combinaciones que mejoren el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64 (1): 9-29.
2. Salinas-Martínez AM, Juárez-Ruiz A, Mathieu-Quirós A, Guzmán-De la Garza FJ, Santos-Lartigue A, Escobar-Moreno C. Breast cancer in México: a 10-year trend analysis on incidence and age at diagnosis. Rev Invest Clin. 2014; 66 (3): 210-217.
3. Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. Lancet Oncol. 2012; 13 (8): e335-e343.
4. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med. 2009; 360 (8): 790-800.
5. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. Cancer. 2011; 117 (16): 3658-3669.
6. Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, Castañeda-Soto N, Bargalló-Rocha E, Ramírez-Uglade MT et al. Evaluation of breast cancer treatment at a tertiary-level institution with popular health insurance in Mexico. Rev Invest Clin. 2012; 64 (1): 9-16.
7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987; 235 (4785): 177-182.
8. Andrusis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1998; 16 (4): 1340-1349.
9. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly MB, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). Semin Oncol. 1999; 26 (4 Suppl 12): 60-70.
10. Teemu TJ, Akita RW et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. Cancer Cell. 2009; 15: 429-440.
11. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. Cancer Res. 2002; 62 (14): 4132-4141.
12. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001; 2 (2): 127-137.
13. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. Nat Med. 2000; 6 (4): 443-446.
14. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? Br J Cancer. 2006; 94 (2): 259-267.
15. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. Cancer Res. 1998; 58 (13): 2825-2831.
16. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene. 1999; 18 (13): 2241-2251.
17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344 (11): 783-792.
18. Von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer. 2011; 47: 2273-2281.
19. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. Mol Cancer Ther. 2001; 1 (2): 85-94.
20. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. Cancer Res. 2006; 66 (3): 1630-1639.
21. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26 (18): 2999-3005.
22. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (26): 2733-2743.
23. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di leo A et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA 31. J Clin Oncol. 2015; 33: 1574-1583.

24. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1124-1130.
25. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2585-2592.
26. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell.* 2004; 5 (4): 317-328.
27. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasemann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 2009; 69 (24): 9330-9336.
28. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366 (2): 109-119.
29. Lewis-Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008; 68 (22): 9280-9290.
30. Juntila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 128 (2): 347-356.
31. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (26): 3234-3241.
32. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, Toi M, Im YH, Franco-Conte P et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (suppl; abstr 507).
33. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367 (19): 1783-1791.
34. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (19): 2078-2099.
35. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014; 23 (5): 489-502.
36. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): 689-699.

Correspondencia:

Claudia Arce Salinas
Departamento de Oncología Médica-
Tumores Mamarios,
Instituto Nacional de Cancerología.
Av. San Fernando Núm. 22,
Col. Sección XVI, 14080,
Del. Tlalpan, México, D.F.
Teléfono: +5247471020, ext. 12065
Fax: +525554841237
E-mail: haydee_arce96@yahoo.com.mx