



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

**“Farmacocinética poblacional y farmacogenética de
fluoxetina y norfluoxetina en pacientes con trastornos
psiquiátricos”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA

MC. JULIA SAGAHÓN AZÚA

Director de tesis

Dra. Silvia Romano Moreno

Asesores internos

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Dra. Perla del Carmen Niño Moreno

Asesor externo:

Dr. Helgi Helene Jung Cook



San Luis Potosí, S.L.P.

Enero 2022

Proyecto realizado en:

- Servicio de Psiquiatría, consulta externa del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Servicio de Psiquiatría, consulta externa del Instituto Temazcalli de San Luis Potosí.
- Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 003383, en el nivel: en desarrollo.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 331490



Farmacocinética poblacional y farmacogenética de fluoxetina y norfluoxetina en pacientes con trastornos psiquiátricos por Sagahón-Azúa Julia se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

“Farmacocinética poblacional y farmacogenética de fluoxetina y norfluoxetina en pacientes con trastornos psiquiátricos”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA

MC. Julia Sagahón Azúa

COMITÉ TUTORIAL

Director de tesis

Dra. Silvia Romano Moreno_____

Asesores internos

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia_____

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay_____

Dra. Perla del Carmen Niño Moreno_____

Asesor externo:

Dr. Helgi Helene Jung Cook_____



San Luis Potosí, S.L.P.

Enero 2022

Asesor Clínico

- Dr. José Ramón Arellano Cano

Adscripción: Departamento de Psiquiatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

*Dedicada a mis padres y hermanos,
por todo el amor y apoyo que siempre me han brindado.*

*Y a mi compañero de esta aventura llamada vida, Yair,
gracias infinitas por ser paz y fuerza siempre que lo he necesitado.*

AGRADECIMIENTOS

- A mi directora de tesis la Dra. Silvia Romano, por ser una guía, ejemplo profesional y humano constantemente.
- A mis asesoras, por ser un apoyo en la realización de este proyecto en común que iniciamos hace ya casi 5 años.
- A Susy, por todo lo que me permitió aprender y los cafés compartidos.
- A todas las niñas del laboratorio, por ser grandes compañeras y mejores personas aún, por las veces que me escucharon y apoyaron.
- A mi amore y a mi gorda, por las veces que me acompañaron o esperaron a que terminara un experimento en la noche y por siempre hacerme sentir que me esperaba el hogar.
- A Yair, por las veces que hizo de ingeniero en sistemas para que yo pudiera continuar trabajando sin preocupación, por la paciencia y las madrugadas de acompañarme a lavar el equipo, por siempre alentarme a seguir adelante con lo que me hiciera feliz, por todas las veces que era un día apestoso y me hiciste sonreír.
- A mi familia, que son la base de mi esencia, por estar, a pesar de la distancia, gracias por lo que siempre me enseñan, por el tiempo, el cariño y las buenas vibras, gracias por escucharme y aconsejarme no solo durante estos 5 años, sino durante toda la vida.
- A los médicos del central y Temazcalli, gracias por la confianza y el apoyo que pudieron brindarme cada uno a su manera.
- Muy especialmente gracias a todos los pacientes que aceptaron participar en este proyecto, por permitirme conocer un poco su realidad y contribuir en algo a mejorarla.

RESUMEN

Fluoxetina (FLX) es un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina utilizado en la terapia de diversas afecciones psiquiátricas. Es metabolizado vía CYP450, originando su metabolito activo norfluoxetina (NFLX). Existe una amplia variabilidad interindividual (IIV) de respuesta farmacológica al tratamiento con FLX. En este estudio se caracterizó la farmacocinética de FLX y NFLX y se evaluó la influencia de variables no genéticas y genéticas en su cinética con el fin de contribuir a elucidar las fuentes de variabilidad en la respuesta al tratamiento con FLX en pacientes psiquiátricos mexicanos. Para ello, se cuantificaron las concentraciones plasmáticas (Cp) de FLX y NFLX mediante cromatografía de líquidos acoplada a masas. Los polimorfismos de un solo nucleótido de las enzimas y transportador implicados en la transformación y transporte de FLX y NFLX se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Los inventarios de depresión y ansiedad de Beck fueron aplicados para evaluar los síntomas depresivos y de ansiedad en los pacientes. Se caracterizó la farmacocinética de FLX y NFLX en pacientes psiquiátricos, lo que contribuye a comprender las causas de la respuesta variable al tratamiento con FLX en pacientes mexicanos.

Palabras clave: *Fluoxetina, norfluoxetina, farmacocinética, farmacogenética*

ABSTRACT

Fluoxetine (FLX) is a selective serotonin reuptake inhibitor widely used in the psychiatric field. It is metabolized via CYP450, giving rise to its active metabolite norfluoxetine (NFLX). There is a high variability of response between patients (IIV) in treatment with FLX. In this study, the pharmacokinetics of FLX and NFLX were characterized and the influence of non-genetic and genetic variables on their kinetics was evaluated to elucidate the sources of variability in the response to FLX treatment in Mexican psychiatric patients. For this, the plasma concentrations (C_p) of FLX and NFLX were quantified by mass-coupled liquid chromatography. Single nucleotide polymorphisms of the enzymes and transporter involved in the transformation and transport of FLX and NFLX were determined by real-time polymerase chain reaction. The Beck Depression and Anxiety Inventories were applied to assess depressive and anxiety symptoms in patients. The characterization of the pharmacokinetic of FLX and NFLX in psychiatric patients contribute to understanding the causes of the variable response to FLX treatment in Mexican patients, which could be an important contribution to optimizing the use of this drug in the context of comorbidity and clinical practice.

Keywords: *Fluoxetine, norfluoxetine, pharmacokinetics, pharmacogenetics*

ÍNDICE GENERAL

Contenido

<i>“Farmacocinética poblacional y farmacogenética de fluoxetina y norfluoxetina en pacientes con trastornos psiquiátricos”</i>	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVO GENERAL	3
2.1 Objetivos específicos.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
3.1 Población de estudio	4
3.2 Obtención de las muestras sanguíneas y la determinación de las concentraciones plasmáticas de FLX y NFLX	4
3.3 Genotipificación.....	5
3.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional	6
3.5 Análisis de asociación entre los puntajes de depresión y ansiedad, parámetros farmacocinéticos y factores farmacogenéticos de los pacientes	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1 Características de la población de estudio	7
4.2 Método analítico y concentraciones plasmáticas de FLX y NFLX	7
4.3 Genotipificación.....	8
4.4 Evaluación de los puntajes de ansiedad y depresión	8
4.5 Análisis de asociación.....	8
4.6 Modelo farmacocinético poblacional de FLX y NFLX	9
5. CONCLUSIONES	9
6. BIBLIOGRAFÍA.....	9

“Farmacocinética poblacional y farmacogenética de fluoxetina y norfluoxetina en pacientes con trastornos psiquiátricos”

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), dentro de las diez enfermedades más frecuentes y de alto costo mundial, 4 son de tipo mental, dichos padecimientos afectan al 10% de la población y contribuyen a la carga de enfermedad no mortal¹. Durante el año 2017, los trastornos psiquiátricos afectaron a 792 millones de personas en todo el mundo¹. Los datos epidemiológicos muestran que los trastornos mentales, como la depresión mayor, la enfermedad obsesivo-compulsiva, la ansiedad, los episodios depresivos agudos y otras afecciones psiquiátricas, son la causa del 33% de la discapacidad en todo el mundo¹. En México, el 18% de la población entre 15-64 años experimenta algún tipo de enfermedad afectiva; solo el 20% de las personas con una enfermedad mental en el país recibe tratamiento y solo la mitad de ellas recibe un tratamiento adecuado^{2,3}.

Fluoxetina (FLX) es un fármaco perteneciente al grupo de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), el cuál es ampliamente utilizado en la terapia de afecciones psiquiátricas como el trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, algunos trastornos alimenticios y los ataques de pánico⁴. Este fármaco presenta un extenso metabolismo hepático a través de diversas enzimas del citocromo P450, las cuales mediante N-desmetilación dan origen a su metabolito norfluoxetina (NFLX), el cual es farmacológicamente activo^{5,6}. Ambos actúan sobre el transportador de recaptura de serotonina (5-HT) a nivel de la neurona presináptica, lo que origina que 5-HT permanezca en la hendidura sináptica, consiguiendo regular la neurotransmisión de la misma⁵.

Tanto FLX como NFLX, sufren procesos de transformación y eliminación, principalmente a través de las enzimas como CYP2D6, CYP3A y CYP2C19; además estudios previos, han sugerido la influencia de transportadores tipo ABC en la cinética de FLX y NFLX, por lo que la presencia de polimorfismos en genes

que codifican para dichos transportadores, así como en las enzimas que metabolizan a FLX y NFLX, podrían influir en su farmacocinética⁷. Además, la polifarmacia en pacientes psiquiátricos es una realidad común, lo que posibilita la generación de interacciones farmacológicas por la combinación de FLX con fármacos inhibidores o sustratos de CYP2D6, CYP2C19 y CYP3A5, las cuales pueden modificar la cinética FLX y NFLX^{7,8}. Por otro lado, FLX es un fármaco con amplia biodisponibilidad, unión a proteínas >90% y eliminación principalmente por vía renal con un tiempo de vida media de 6 días similar a la de su metabolito activo^{8,9}.

Sin embargo, a pesar de su extenso uso en el área psiquiátrica, existen diversos factores que impiden que alrededor del 30 al 40% de los pacientes en tratamiento con FLX obtengan una respuesta terapéutica adecuada⁴. Estos factores pueden generar una alta variabilidad interindividual (IIV) de los parámetros farmacocinéticos en pacientes tratados con FLX, lo que enfatiza la necesidad de evaluar el tratamiento con un enfoque más individualizado^{4,7}. Por lo anterior, la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de FLX y NFLX se ha convertido en una herramienta que permite identificar a los pacientes con riesgo de fracaso terapéutico o falta de adherencia terapéutica, por la evaluación de dichas concentraciones con respecto al rango terapéutico de referencia (120 a 500 ng / mL)¹⁰. Por otro lado, brinda la información necesaria para realizar una aproximación distinta mediante análisis farmacocinético poblacional, el cual permite establecer los parámetros farmacocinéticos típicos en nuestra población, así como evaluar la variabilidad interindividual e identificar las covariables que dan lugar a dicha variabilidad.

El comportamiento farmacocinético poblacional de FLX y NFLX ha sido poco evaluado^{11,12}, por lo que el análisis farmacocinético y farmacogenético de los mismos en pacientes en terapia con FLX, puede ser el punto de partida en el estudio de este fármaco en poblaciones determinadas y establecer las bases de la terapia individualizada.

2. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la farmacocinética de FLX y NFLX y evaluar la influencia de variables no genéticas y genéticas en el comportamiento cinético de este fármaco y su relación con la respuesta al tratamiento con FLX en pacientes mexicanos con trastornos psiquiátricos.

2.1 Objetivos específicos

- Validar un método analítico por cromatografía de líquidos acoplada a masas (UPLC-MS/MS) para la cuantificación simultánea de FLX y NFLX en plasma sanguíneo.
- Implementar la metodología para la determinación de los polimorfismos con fines de aplicación en el estudio farmacogenético en pacientes en tratamiento con FLX.
- Evaluar la posible correlación entre las variables genéticas, los niveles plasmáticos del fármaco y su metabolito y la respuesta al tratamiento con FLX.
- Desarrollar y validar el modelo farmacocinético poblacional para FLX y NFLX que cuantifique la influencia de variables antropométricas, clínicas, genéticas y de medicación en su comportamiento cinético en pacientes mexicanos con trastornos psiquiátricos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en el área de consulta externa del Servicio de Psiquiatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) de San Luis Potosí y el Instituto Temazcalli, en colaboración con la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) durante

el periodo de enero 2017 a enero 2021. Dicho proyecto se realizó bajo la aprobación del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del HCIMP con número de registro 46-17, bajo la aprobación del Comité de Ética del Instituto Temazcalli (registro: T-01-2020) y bajo la autorización del Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ (CEID) registrado con la clave CEID2018-06S.

3.1 Población de estudio

Mediante un muestreo consecutivo no aleatorizado, se incluyeron al estudio pacientes mexicanos mayores de 18 años con diagnóstico clínico de trastorno mental, en terapia con FLX durante al menos 4 semanas. Los pacientes fueron incorporados al estudio una vez que firmaron el consentimiento informado para su participación en el mismo. La información clínica de cada paciente se recopiló a partir su expediente clínico.

3.2 Obtención de las muestras sanguíneas y la determinación de las concentraciones plasmáticas de FLX y NFLX

El muestreo sanguíneo de los pacientes se realizó al momento de asistir a consulta en el Servicio de Psiquiatría del HCIMP. De cada paciente se obtuvo una única muestra sanguínea en un tubo de 4 mL EDTA Vacutainer®, al menos 4 semanas después de iniciar el tratamiento con FLX. Las muestras de sangre se centrifugaron a 1300 rpm, durante 20 minutos a 4 °C para la obtención del plasma, el cual se almacenó a -80 °C hasta el momento de su análisis en el sistema UPLC-MS/MS.

La metodología reportada por Domingues y cols.¹³ fue adaptada para la cuantificación en plasma de FLX y NFLX en UPLC-MS/MS. Para ello a 200 µL de plasma se les adicionó 400 µL de acetonitrilo grado masas que contenían 100 ng/mL del estándar interno indometacina. Esta mezcla se centrifugó a 14000 rpm durante 20 minutos a 4°C, el sobrenadante se llevó a sequedad en un concentrador de vacío (Vacufuge plus, Eppendorf®); el producto se reconstituyó con 100 µL de

fase móvil (acetato de amonio 5 mmol / L que contenía 0.1% de ácido fórmico y acetonitrilo (60: 40 v/v)). Para realizar el análisis, se inyectaron 20 µL de la solución reconstituida en el sistema UPLC-MS/MS. Las concentraciones de FLX y NFLX en plasma se determinaron en un sistema Acquity UPLC clase H acoplado a un espectrómetro de masas triple cuadrupolo Xevo-TQD equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI) (Waters Corporation®, Milford, Massachusetts, EE.UU.). La separación cromatográfica se realizó utilizando una columna Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 µm) de Waters, a 40°C. La fase móvil consistió en solución de acetato de amonio 5 mmol/L (acidificada con ácido fórmico al 0.1%) y acetonitrilo grado masas (60:40, vol/vol). El flujo de trabajo se estableció en modo isocrático a 0.4 mL/min con un tiempo de corrida de 5.5 min. La espectrometría de masas se trabajó en monitorización de reacción múltiple (MRM) con un modo ESI positivo (ESI +). Los parámetros de funcionamiento optimizados fueron: tensión capilar de 0.8 kV; temperatura de desolvatación de 500°C; flujo de gas de desolvación, 1000 L/h. Para la determinación de FLX, el voltaje del cono fue de 24V, utilizando las transiciones m/z 310.16>43.9 para la cuantificación y 310.16>148.02 para la detección con energías de colisión de 10V y 8V, respectivamente. Por su parte para NFLX el cono tuvo un voltaje de 18V, y las transiciones m/z fueron 296.16<29.9 para la cuantificación y 296.16<134 para la identificación, con energías de colisión de 7V y 4V, respectivamente. Finalmente, para la indometacina la transición m/z utilizada fue 358.03>138.88 con 34V en el cono y una energía de colisión de 18V. El software MassLynx® v.4.2 de Waters Corporation® se utilizó para la adquisición y el procesamiento de datos. El método bionalítico fue validado de acuerdo con la regulación mexicana, NOM-177-SSA1-2013 la cual es consistente con las guías de la FDA.

3.3 Genotipificación

La información genética de los pacientes necesaria para realizar la evaluación de su posible asociación con el comportamiento farmacocinético de FLX

y NFLX se obtuvo mediante la extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica (Wizard® Genomic DNA purification kit, Promega) en el cual se determinaron los siguientes polimorfismos: CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*17 (rs12248560), CYP3A5*3 (rs776746), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*10 (rs1065852) y ABCB1 (1045642). Esta determinación se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, a través del dispositivo CFX®, Bio-rad®, utilizando sondas TaqMan® (Thermofisher scientific®).

3.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional

El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló utilizando el programa NONMEM v.7.4 (Icon Development Solutions, Hanover, MD, USA) y Pearl-Speaks-NONMEM v.2.9.9. La variabilidad interindividual (IIV) se estimó en los parámetros farmacocinéticos de aclaramiento (CL) de FLX y NFLX. La elección del modelo estructural más adecuado para describir el comportamiento farmacocinético de FLX se basó en la evaluación de la función objetivo (OFV), la evaluación gráfica de la predicción del modelo y la plausibilidad de los parámetros. Los datos se analizaron utilizando el método de estimación de primer orden (FO) y se evaluaron un total de 32 covariables utilizando pruebas de razón de verosimilitud con un nivel de significancia de $p < 0.05$ ($\Delta\text{OFV} > -3.84$); y $p < 0.01$ durante la eliminación de la variable ($\Delta\text{OFV} > +6.64$).

El modelo farmacoestadístico final se evaluó mediante la inspección visual de las concentraciones observadas frente a las concentraciones predichas de la población (PRED) y las concentraciones predichas individuales (IPRED). La validación del modelo se realizó mediante la técnica de remuestreo bootstrap y adicionalmente mediante la comprobación predictiva visual (VPC).

3.5 Análisis de asociación entre los puntajes de depresión y ansiedad, parámetros farmacocinéticos y factores farmacogenéticos de los pacientes

Durante la entrevista a los pacientes, se aplicaron Inventarios de Beck (21-ítems) para evaluar los síntomas de depresión y ansiedad; los síntomas de depresión se consideraron moderados a severos para una puntuación ≥ 17 , mientras que los síntomas de ansiedad se consideraron moderados a severos para una puntuación ≥ 22 .

Los parámetros farmacocinéticos individuales de CL y tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y volumen de distribución (Vd) de FLX y NFLX obtenidos a partir del modelado de efectos mixtos, las concentraciones plasmáticas de FLX y NFLX, así como los resultados del Inventario de Beck y los grupos metabolizadores de los pacientes fueron analizados para evaluar las asociaciones entre ellos utilizando el software SPSS® Statistical v.26 mediante el análisis de Spearman y la prueba U de Mann-Whitney.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Características de la población de estudio

Para la realización de este estudio se obtuvieron muestras sanguíneas de un total de 110 pacientes en tratamiento con FLX. Los pacientes incluidos en la construcción del modelo farmacocinético poblacional fueron 54.7% mujeres, con edad promedio de 36.3 años (desviación estándar (sd) :18.43 años), y peso promedio de 67.2 Kg (sd:13.34 Kg).

4.2 Método analítico y concentraciones plasmáticas de FLX y NFLX

Se validó la técnica para cuantificación simultánea de FLX y NFLX por UPLC-MS/MS.

El método LC-MS/MS fue preciso y exacto de acuerdo a la normatividad mexicana NOM-177-SSA1-2013.

El método analítico validado permitió la determinación de las concentraciones de FLX y NFLX en las muestras plasmáticas de los pacientes, en las cuales se obtuvo una mediana de concentración de FLX de 87.9 ng/mL (56.62-131.12 ng/mL; rango intercuartílico (RIC)), y para NFLX de 84.1 (RIC: 55.32-114.3) ng/mL. La sumatoria de FLX más NFLX fue de 180.3 ng/mL (RIC: 118.76 – 243.73 ng/mL).

4.3 Genotipificación

Los resultados del análisis genético revelaron que el 60.9 % de los pacientes eran portadores del genotipo CYP3A5*3/*3 y son considerados como individuos no expresores de CYP3A5, debido a que metabolizan algunos sustratos del CYP3A con menor rapidez que los genotipos expresores del CYP3A5 (CYP3A5*1/*1 y *1/*3). El 84.3% de los participantes fueron metabolizadores extensivos de CYP2D6 y el 67.2% fueron metabolizadores extensivos vía CYP2C19. De la población de estudio 67.1% eran portadores del genotipo CC para ABCB1 C3435T.

4.4 Evaluación de los puntajes de ansiedad y depresión

La evaluación de las puntuaciones de depresión y ansiedad en pacientes a través de los Inventarios de 21-ítems de Beck, mostró que el 12.5% de los pacientes tenían niveles de moderados a graves de depresión, mientras que el restante 87.5% tenía depresión intermitente o trastornos leves del estado de ánimo. Por otro lado, el inventario de Beck indicó la presencia de niveles moderados a severos de ansiedad en el 12% de los pacientes.

4.5 Análisis de asociación

Los resultados de las asociaciones estadísticas realizadas mostraron que los pacientes tuvieron diferentes niveles de ansiedad y depresión dependiendo de su genotipo metabolizador.

4.6 Modelo farmacocinético poblacional de FLX y NFLX

El modelo farmacocinético final describe la farmacocinética de FLX y NFLX, además de que permite la caracterización de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de FLX y su metabolito.

La evaluación del modelo poblacional mediante el análisis de VPC y la validación interna mostraron una capacidad predictiva satisfactoria del modelo final.

Los resultados de este estudio se describen a detalle en el artículo “*Population pharmacokinetics of fluoxetine and its metabolite norfluoxetine in psychiatric adult patients*” enviado para su publicación a la revista *European Journal of Clinical Pharmacology*.

5. CONCLUSIONES

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para describir el comportamiento de FLX y su metabolito NFLX en pacientes psiquiátricos adultos. Los resultados obtenidos contribuyen a comprender las posibles causas de la variabilidad en la respuesta al tratamiento farmacológico con FLX en pacientes mexicanos, así como a avanzar en el conocimiento de la farmacocinética de este fármaco y su metabolito con fines de optimización de la terapia en pacientes con depresión o ansiedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Global Burden of Disease Collaborative Network, Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results, 2017. Accessed: 01/12/2021. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>
- 2) Saloni Dattani, Hannah Ritchie and Max Roser. Mental Health. *Published online at OurWorldInData.org*, 2021. Available from: <https://ourworldindata.org/mental-health>

- 3) Borges G, Medina-Mora ME, Wang PS, Lara C, Berglund P, Walters E. Tratamiento y adecuación del tratamiento de los trastornos mentales entre los encuestados a la Encuesta Nacional de Comorbilidad de México. *Am J Psiquiatría*. 2006; 163(8):1371-1378.
- 4) da Silva ACC, Raasch JR, Vargas TG, et al. Determinación simultánea de fluoxetina y norfluoxetina en manchas de sangre seca utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas en tándem. *Clin Biochem*. 2018;52:85-93.
- 5) Pérez-Caballero L, Torres-Sánchez S, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Fluoxetina: una historia clínica de su descubrimiento y desarrollo preclínico. *Experto Opin Drug Discov*. 2014;9(5):567-578.
- 6) National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 62857, Fluoxetine hydrochloride. Retrieved December 13, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluoxetine-hydrochloride>.
- 7) Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-134.
- 8) Wenthur CJ, Bennett MR, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Fluoxetine (Prozac). *ACS Chem Neurosci*. 2013;5(1):14-23.
- 9) Co, E.L. Medication Guide Reference ID: 4074888. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018936s103,021235s023lbl.pdf. Published 2009, Updated January 2017. Accessed December 10, 2020
- 10) Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

- [published correction appears in *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1]. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
- 11) Panchaud A, Garcia-Bournissen F, Csajka C, et al. Prediction of infant drug exposure through breastfeeding: population PK modeling and simulation of fluoxetine exposure. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):830-836.
 - 12) Tanoshima, R., Bournissen, F. G., Tanigawara, Y., Kristensen, J. H., Taddio, A., Ilett, K. F., Begg, E. J., Wallach, I., & Ito, S. Population PK modelling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: a milk concentration-based prediction model. *British journal of clinical pharmacology*. 2014, 78(4), 918–928. <https://doi.org/10.1111/bcp.12409>
 - 13) Domingues DS, Pinto MA, de Souza ID, Hallak JE, Crippa JA, Queiroz ME. Determination of Drugs in Plasma Samples by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Therapeutic Drug Monitoring of Schizophrenic Patients. *J Anal Toxicol*. 2016;40(1):28-36.
 - 14) Doody EE, Groebner JL, Walker JR, et al. Ethanol metabolism by alcohol dehydrogenase or cytochrome P₄₅₀ 2E1 differentially impairs hepatic protein trafficking and growth hormone signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;313 (6):G558-G569.
 - 15) Elsherbiny, M.E. Hyperlipidemia: Insights into Mechanisms Involved in Modulation of Drug Pharmacokinetics and Response. *Egyptian Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 2020, Vol. 10, 9 pages doi:10.32527/2020/101456