UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLÓGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

"FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA DE TAMOXIFENO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA."

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLÓGICAS

PRESENTA

Morales Barragán Miriam Nayeli

Director de tesis
Dra. Silvia Romano Moreno

San Luis Potosí, S.L.P. **Julio 2025**

REPOSITORIO INSTITUCIONAL

UASLP-Sistema de Bibliotecas
Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso
DERECHOS RESERVADOS
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Farmacocinética y farmacogenética de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama © 2025 por Morales Barragán, Miriam Nayeli tiene licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí y la División de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo comprendido entre marzo de 2017 y julio de 2021, bajo la dirección de la Dra. Silvia Romano Moreno.

El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del SECIHTI, registro 003383.

Los datos del trabajo titulado *"Farmacocinética y Farmacogenética de Tamoxifeno en Pacientes con Cáncer de Mama"* se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

San Luis Potosí, S.L.P, Agosto 2017

Dra. Silvia Romano Moreno
Profesor Investigador
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
FCQ/UASLP
Presente.

Estimada Dra. Silvia Romano Moreno:

Habiendo revisado su solicitud para el registro de tesis de la **MC. Miriam Nayeli Morales Barragán**, estudiante de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas, la coordinación a mi cargo le informa que el Comité Académico del Posgrado (CAP) avaló y consideró **APROBADO** el registro de Título de tesis:

FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA DE TAMOXIFENO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Sin otro particular me es grato saludarla.

Atentamente

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Coordinadora del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas. UASLP.
01(444) 8262300 Ext. 6540 y 6541

UASLP
Universidad Autónoma
de San Luis Potosí

Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas
Registro CONBIOÉTICA24CEI00820131212

9 de Mayo de 2018

DRA. SILVIA ROMANO MORENO.
PROFESORA INVESTIGADORA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
PRESENTE.

Por medio de la presente se le comunica que su protocolo **"FARMAOCINÉTICA POBLACIONAL Y FARMACOGENÉTICA DE TAMOXIFENO EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA",** con aprobación del 21 de marzo de 2018 por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y registro 23-18, fue **APROBADO** por el Comité Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (CEID-FCQ) en la sesión del 9 de mayo del año en curso con la clave **CEID2018-04S**.

Conforme al Reglamento del CEID-FCQ, todo protocolo registrado y aprobado queda sujeto al seguimiento señalado en el Art. 13, en particular al apartado 13.2.2:

El profesor o investigador responsable deberá entregar al CEID-FCQ un informe al término del proyecto ante la suspensión prematura del estudio o cuando le sea requerido. Si el proyecto no ha sido terminado en el lapso de un año deberá entregarse un informe anual que señale el grado de avance. Para la entrega de este informe se considerará un año transcurrido desde la fecha de emisión del dictamen de aprobación y un lapso no mayor de 10 días hábiles. El incumplimiento de lo anterior impedirá la revisión de un nuevo protocolo del investigador solicitante. El informe se enviará al CEID-FCQ con una carta de presentación dirigida al Presidente, así como el respectivo informe.

A T E N T A M E N T E

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Presidenta del CEID-FCQ

FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS
Av. Dr. Manuel Nava Núm. 6
Zona Universitaria • CP 78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372
www.uaslp.mx

Ccp. Archivo

SLP
PROSPEREMOS JUNTOS
Gobierno del Estado 2015-2021

HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 21 de marzo de 2018

M. en C. Miriam Nayeli Morales Barragán
Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Farmacocinética poblacional y Farmacogenética de Tamoxifeno en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **23-18**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente

Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLÓGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

"FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA DE TAMOXIFENO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLÓGICAS

PRESENTA

Morales Barragán Miriam Nayeli

SINODALES

PRESIDENTE:
Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia _____

SECRETARIO:
Dra. Silvia Romano Moreno _____

VOCAL:
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay _____

VOCAL:
Dra. Edith Elena Uresti Rivera _____

VOCAL:
Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana _____

San Luis Potosí, S.L.P. **Julio 2025**

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Silvia Romano Moreno: Directora de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia: Sinodal de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay: Sinodal de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Edith Elena Uresti Rivera: Sinodal de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana: Sinodal de tesis. Adscrita a la Escuela de Ciencias. Universidad de las Américas Puebla.

Dr. José de Jesús Zermeño Nava: Asesor clínico. Adscrito al Servicio de Oncoginecología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Doctorado

Formato D5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a junio/ 016 /2025

En la ciudad de San Luis Potosí el día 16 del mes de junio del año 2025. La que suscribe Miriam Nayeli Morales Barragán alumna del programa de posgrado en Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de la Dra. Silvia Romano Moreno y cede los derechos del trabajo titulado "Farmacocinética y farmacogenética de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama." a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección cbtuca@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

MC. Miriam Nayeli Morales Barragán

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Doctorado

Formato D28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a junio/ 16/ 2025

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada **"Farmacocinética y farmacogenética de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama."** presentada por el autor **Miriam Nayeli Morales Barragán**. La tesis es requisito para obtener el grado de Doctorado en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de **___5%__%** excluyendo referencias y metodología.

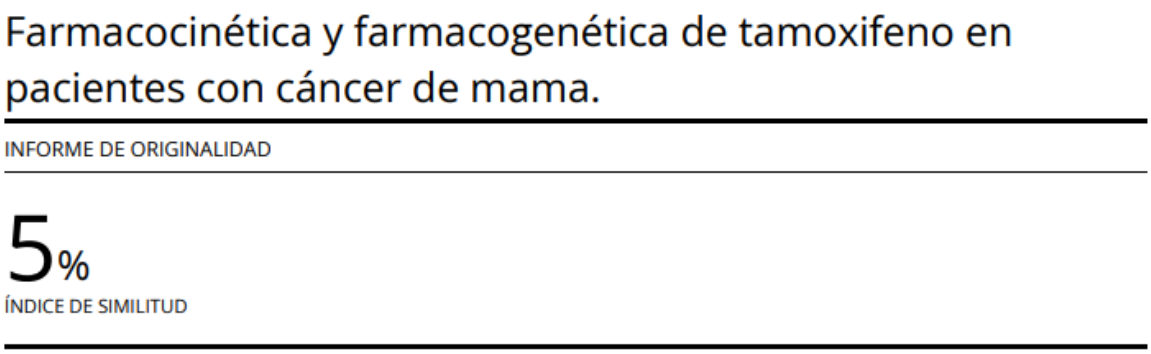
Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Claudia Escúdero Lourdes
Coordinadora Académico del Posgrado
en Ciencias Farmacobiológicas

El presente estudio fue sometido a un análisis de similitud en la plataforma "turnitin" (https://www.turnitin.com/es). El informe de originalidad reportó un 5% de similitud.



Resumen

Introducción: El tamoxifeno (TAM) es un fármaco ampliamente utilizado como adyuvante en el cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo. Sin embargo, ha mostrado tener gran variabilidad interindividual en la farmacocinética lo que podría impactar en la respuesta farmacológica**.**

Objetivo: Caracterizar el comportamiento farmacocinético del TAM en pacientes mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama mediante el desarrollo de un modelo poblacional de efectos mixtos para este fármaco y su metabolito activo endoxifeno (END) con base a las características antropométricas, clínicas, genéticas, fisiopatológicas y de comedicación de cada paciente.

Metodología: Se incluyeron 67 pacientes con un esquema de dosificación de 20 mg/día de TAM. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de TAM y END mediante método de cromatografía de líquidos acoplada a masas (UPLC/MS-MS) previamente validado. Además, se evaluaron la influencia de factores antropométricos, clínicos y genéticos. El análisis farmacocinético poblacional se realizó empleando el software de modelado no lineal de efectos mixtos NONMEM empleando la subrutina ADVAN13.

Resultados: En el modelo estructural, las concentraciones de TAM y END se ajustaron a un modelo bicompartimental con absorción y eliminación de primer orden. En el modelo final el peso corporal tuvo un efecto significativo sobre el aclaramiento de TAM y la presencia del polimorfismo CYP2D6*4 influyó en el aclaramiento de END.

Conclusiones: Se identificó que el peso corporal influye en el aclaramiento de TAM y el alelo CYP2D6*4 en el de END. Estos hallazgos podrían aportar a la personalización del tratamiento, aunque se requieren más estudios para confirmar las asociaciones observadas.

Palabras clave: Tamoxifeno, Endoxifeno, Cáncer de mama, peso corporal, CYP2D6.

Abstract

Introduction: Tamoxifen (TAM) is a widely used adjuvant drug for estrogen receptor-positive breast cancer. However, it has been shown to exhibit significant interindividual variability in pharmacokinetics, which could impact pharmacological response.

Objective: To characterize the pharmacokinetic behavior of TAM in Mexican patients diagnosed with breast cancer by developing a population-based mixed-effects model for this drug and its active metabolite, endoxifen (END), based on the anthropometric, clinical, genetic, pathophysiological, and co-medication characteristics of each patient.

Methodology: Sixty-seven patients were included on a 20 mg/day dosing regimen of TAM. Plasma concentrations of TAM and END were determined using a previously validated UPLC/MS-MS method. In addition, the influence of anthropometric, clinical, and genetic factors was evaluated. Population pharmacokinetic analysis was performed using the nonlinear mixed-effects modeling software NONMEM using the ADVAN13 subroutine.

Results: In the structural model, TAM and END concentrations were fitted to a two-compartment model with first-order absorption and elimination. In the final model, body weight had a significant effect on TAM clearance, and the presence of the CYP2D6*4 polymorphism influenced END clearance.

Conclusions: Body weight was identified as influencing TAM clearance, and the CYP2D6*4 allele was found to influence END clearance. These findings could contribute to personalized treatment, although further studies are required to confirm the observed associations.

Keywords: Tamoxifen, Endoxifen, Breast cancer, body weight, CYP2D6.

Índice general

1. Introducción 1
2. Antecedentes 1
3. Justificación. 5
4. Hipótesis 6
5. Objetivos 6
5.1. Objetivo general 6
5.2. Objetivos específicos 6
6. Material y métodos 7
6.1. Lugar de realización y población de estudio 7
6.2. Implementación y validación del método analítico para determinar TAM y sus metabolitos. 7
6.3 Toma de muestras sanguineas. 9
6.4 Determinación de polimorfismos genéticos. 9
6.5 Asociación de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos con factores antropométricos, genéticos y de comedicación. 10
6.6 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional. 11
7. Resultados y Discusión. 13
7.1. Características de la población de estudio. 14
7.2. Implementación y validación del método analítico de UPLC-MS/MS para la cuantificación de TAM, END, NDT y 4HT en plasma. 14
7.3. Determinación de los polimorfismos genéticos. 16
7.4. Asociación de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos con factores genéticos y antropométricos. 16
7.5. Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional. 17
8.CONCLUSIÓN 18
9.BIBLIOGRAFÍA 19

Farmacocinética y farmacogenética de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.

1. Introducción

El tamoxifeno (TAM), modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), es un fármaco fundamental en el manejo del cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos (RE+). A pesar de su eficacia demostrada en la reducción de la recurrencia tumoral, la respuesta al tratamiento es heterogénea entre pacientes, sugiriendo una influencia significativa de factores farmacocinéticos y farmacogenéticos en la eficacia clínica (Klein et al., 2013). Esta variabilidad en la respuesta conlleva a la necesidad de comprender los factores que modulan la exposición al TAM y su metabolito activo endoxifeno (END), el cual es el principal responsable de su actividad antitumoral.

Este trabajo tuvo como finalidad determinar las concentraciones plasmáticas de TAM y sus principales metabolitos en mujeres con cáncer de mama y evaluar la relación de dichas concentraciones con sus características genéticas, demográficas, antropométricas, bioquímicas y clínicas. Asimismo, se desarrolló y validó un modelo de farmacocinética poblacional con el fin de determinar las variables que influyen en el comportamiento cinético de TAM y END, así como evaluar la variabilidad interindividual en la exposición a TAM en pacientes mexicanas con cáncer de mama.

2. Antecedentes

Los estudios de farmacocinética del TAM en pacientes con cáncer de mama han revelado un perfil complejo y variable entre individuos. TAM es un fármaco de acción presistémica que requiere metabolización hepática para convertirse en sus metabolitos 4-Hidroxitamoxifeno (4HT), N-desmetiltamoxifeno (NDT) y END, siendo este último el responsable de su mayor actividad antiestrogénica.

La absorción del TAM tras la administración oral es generalmente buena, aunque variable entre pacientes. Diversos factores como la formulación del medicamento, la ingesta de ciertos alimentos y la genética individual pueden influir en su biodisponibilidad (Suneela et al., 2024; Vries et al., 2015; Dilli et al., 2023). Una vez absorbido, el TAM se distribuye ampliamente por el organismo, presentando un alto volumen de distribución (50-60 L/kg), el cual da idea de su amplia penetración en tejidos y una elevada unión a proteínas plasmáticas (95%) (Morello et al., 2003). Sin embargo, su actividad antitumoral no se debe al TAM por sí mismo, sino en sus metabolitos activos.

La excreción del TAM y sus metabolitos se realiza principalmente a través de las heces y la orina, con una vida media relativamente larga (7-14 horas) que permite una administración diaria (Sánchez et al., 2019). Sin embargo, la duración de la exposición a los metabolitos activos también varía en función del metabolismo individual, lo cual influye en la duración de la respuesta terapéutica.

El metabolismo del TAM es un proceso complejo; se metaboliza principalmente por dos rutas: la N-desmetilación y la 4-hidroxilación. La primera, constituye aproximadamente el 92% del metabolismo total de TAM, y es mediada primero por la enzima CYP3A4/5, la cual transforma el TAM en NDT, para que posteriormente, el NDT se transforme en END por acción de la enzima CYP2D6. Por otra parte, la ruta de la 4-hidroxilación solo representa alrededor del 7% del metabolismo del TAM. En ella el TAM se transforma en 4HT mediante la enzima CYP2D6, subsecuentemente, la enzima CYP3A4 reduce el 4HT a END (Figura 1) (Vries et al., 2015). El 4HT y el END presentan hasta 100 veces más efecto antiestrogénico que el TAM. Cabe resaltar que, el END es el metabolito al cual se le atribuye el efecto farmacológico del TAM, ya que se encuentra en concentraciones plasmáticas de 5 a 10 veces más altas en comparación con el 4HT(Klein et al., 2013) (Klein et al., 2013).

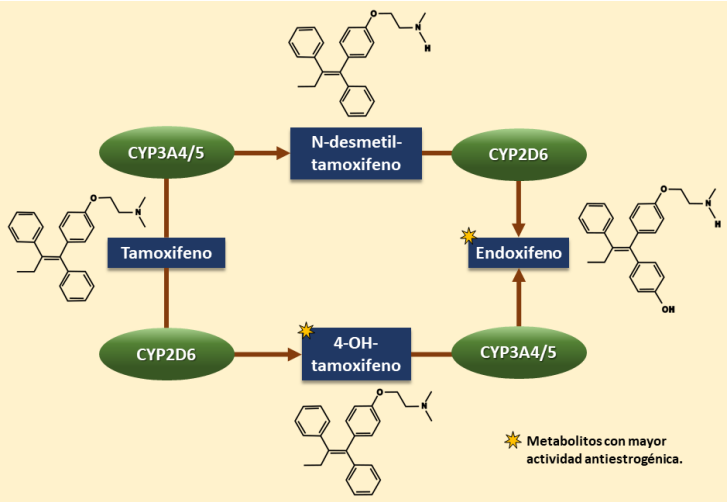


Figura 1. Representación gráfica del metabolismo principal del tamoxifeno. Las enzimas se representan en color verde y el fármaco y sus metabolitos en color azul.

La enzima hepática CYP2D6 presenta una considerable variabilidad genética entre individuos, lo que influye directamente en la formación de sus metabolitos activos, el 4HT y el END. El gen que codifica la CYP2D6 es altamente polimórfico y, según los alelos presentes, la actividad enzimática de la proteína resultante puede clasificarse como normal (p. ej., * 1, * 2, * 33), reducida (p. ej., * 9, * 10, * 17, * 29), ausente (por ejemplo, * 3, * 4, * 5, * 6, * 40) o aumentada (multiplicación de alelos completamente funcionales como * 1XN y * 2XN). En función de esta variabilidad genética, los individuos se categorizan en cuatro fenotipos metabolizadores: metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI), metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores ultrarrápidos (MU) (Lim et al., 2007) (Vries et al., 2015) (Binkhorst et al., 2015).

Los pacientes que portan polimorfismos genéticos en el CYP2D6 pueden presentar niveles plasmáticos variables de metabolitos activos, lo que afecta su respuesta terapéutica (Brauch et al., 2008). Por ejemplo, los ML presentan bajos niveles plasmáticos de los metabolitos, lo que puede comprometer la eficacia del

tratamiento. Por el contrario, los MU pueden generar niveles elevados de metabolitos, que pueden incrementar el riesgo de posibles efectos secundarios.

La prevalencia de polimorfismos genéticos que modifican la función de la enzima CYP2D6 varía entre poblaciones. Alrededor del 26% de los europeos presentan un alelo correspondiente a ML, siendo CYP2D6*4 el más común. En contraste, la frecuencia de alelos ML en poblaciones asiáticas es inferior al 1 %. Por otro lado, el alelo CYP2D6*10 está presente en aproximadamente el 50% de la población asiática, mientras que en europeos su frecuencia es menor al 2%. (Binkhorst et al., 2015; Bradford et al., 2002; Sánchez et al., 2019)

La frecuencia de ML en población mestiza mexicana es del 10% (López et al., 2005), valor similar al observado en españoles caucásicos (6.6 a 10%) pero superior a lo reportado en otras poblaciones de América Latina (Mendoza et al., 2001). En la población mexicoamericana la presencia de ML se estima en 3.2%. (Mendoza et al., 2001).

En cuanto a la enzima CYP3A5, Jin et al., (2005) reportaron que los pacientes homocigotos para el alelo * 3 mostraban una tendencia a tener concentraciones de END más bajas que los individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo * 1, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Más allá del CYP2D6 y de CYP3A5, otros factores demográficos y clínicos se han asociado con la variabilidad en la exposición al TAM. La edad, el peso corporal, la función hepática y renal, así como la coexistencia de otras enfermedades o el uso concomitante de medicamentos, pueden influir en la farmacocinética del TAM (Lien et al., 2013; Sheth et al., 2003; Dilli et al., 2023). Aunque algunos estudios muestran que los aspectos genéticos y demográficos influyen en la farmacocinética de TAM, no ha sido posible explicar gran parte de la variabilidad interindividual en las concentraciones de END (Braal et al., 2022; Woo et al., 2017; de Vries et al., 2018). Esto es importante debido a que no se han establecido niveles terapéuticos para TAM, sin embargo, se ha reportado que pacientes que presentan concentraciones

de END menores a 5.9 ng/mL tienen un riesgo 30% mayor de recaídas (Ruddy et al., 2013; Sánchez et al, 2020). Por esta razón, se ha planteado que es importante monitorear las concentraciones de END durante el tratamiento con TAM (Braal et al., 2022; Buijs et al., 2023)

En este contexto, los estudios de farmacocinética poblacional han sido esenciales en la identificación de los factores que influyen en la variabilidad de la exposición al TAM y sus metabolitos (Dilli et al., 2023). Entre estos factores se encuentran la edad, el peso corporal, el fenotipo CYP2D6 y la comedicación (inhibidores del CYP2D6 e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), entre otros. Esta metodología permite la construcción de modelos que describen la variabilidad interindividual en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) del TAM y sus metabolitos con lo cual es posible predecir con mayor precisión la exposición al fármaco en diferentes subgrupos de pacientes.

3. Justificación.

La falta de estudios de farmacocinética del TAM en México, sumada a la evidencia de una notable variabilidad inter e intraindividual en su farmacocinética, resalta la necesidad de desarrollar un estudio de farmacocinética para este fármaco en población mexicana. El TAM presenta diferencias significativas en su comportamiento cinético entre individuos, lo que puede influir en su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama.

Si bien existen estudios internacionales que han descrito la variabilidad en la farmacocinética del TAM (Dilli et al., 2023), la aplicación directa de estos resultados a la población mexicana presenta limitaciones debido a las diferencias genéticas, ambientales y socioeconómicas. Un estudio farmacocinético específico en mujeres mexicanas permitirá una mejor comprensión de la variabilidad individual en la exposición al fármaco y sus metabolitos activos, con lo cual se podrá optimizar el

tratamiento del cáncer de mama en México, mejorando la calidad de vida de las pacientes y la eficiencia del sistema de salud.

4. Hipótesis

El desarrollo de un modelo poblacional de TAM y END en pacientes con cáncer de mama permitirá identificar los factores antropométricos, clínicos, genéticos y de comedicación que influyen en el comportamiento farmacocinético de este SERM.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Caracterizar el comportamiento farmacocinético del TAM en pacientes mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama mediante el desarrollo de un modelo poblacional de efectos mixtos para este fármaco y su metabolito activo END con base a las características antropométricas, clínicas, genéticas, fisiopatológicas y de comedicación de cada paciente, utilizando el programa farmacoestadístico NONMEM.

5.2. Objetivos específicos

- Desarrollar y validar un método analítico de cromatografía de líquidos de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para cuantificar TAM y sus metabolitos endoxifeno (END), 4-Hidroxitamoxifeno (4HT) y N-desmetiltamoxifeno (NDT).

- Implementar la metodología para la determinación de los polimorfismos CYP2D6*4, *6, y *17, CYP3A4*22 y CYP3A5*3 con fines de aplicación en el estudio farmacogenético en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con TAM.

- Evaluar la posible correlación entre las variables antropométricas, bioquímicas, clínicas, genéticas y de comedicación, con las concentraciones plasmáticas del TAM y sus metabolitos.

- Desarrollar el modelo farmacocinético poblacional para TAM y END que cuantifique la influencia de variables antropométricas, clínicas, genéticas y de comedicación en su comportamiento cinético en pacientes mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama.

- Realizar la validación interna del modelo farmacocinético poblacional mediante la técnica de “Bootstrap”.

6. Material y métodos

6.1. Lugar de realización y población de estudio

Este estudio se realizó en el periodo de junio 2018 a julio 2022 en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) de San Luis Potosí y en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la UASLP. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del HCIMP (No. registro: 23-18) y bajo la autorización del Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ (CEID) (No. registro: CEID2018-04S).

La selección de las participantes de este estudio se realizó mediante muestreo no probabilístico consecutivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (edad ≥18 años) bajo tratamiento con una dosis diaria de 20 mg de TAM durante al menos durante 3 meses. Previamente a la toma de la muestra sanguínea, cada paciente firmó el consentimiento informado. La información clínica, fisiopatológica y de comedicación de cada paciente fue obtenida a partir de su expediente clínico.

6.2. Implementación y validación del método analítico para determinar TAM y sus metabolitos.

Se implementó un método analítico en Cromatografía de Líquidos de Ultra Alta Resolución acoplado a un detector de masas de acuerdo con el procedimiento descrito por Kiyotani et al. (2012). Los estándares farmacéuticos de TAM, NDT,

4HT, END fueron de la marca Sigma-Aldrich®. El estándar interno (E.I) empleado fue Piroxicam (Sigma-Aldrich®).

El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un sistema ACQUITY UPLC Clase H acoplado a un detector masas XEVO TQD. La separación cromatográfica se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (100 × 2.1 mm de diámetro interno y tamaño de partícula de 1.7 µm, Waters, Co.). La temperatura de la columna se mantuvo a 40°C y la del automuestreador de 10°C. La fase móvil consistió en una solución de acetonitrilo (A) y formato de amonio 10mM en ácido fórmico al 0.1%, pH=3.2 (B) en una proporción de 65:35, respectivamente. La velocidad de flujo fue de 0.25 mL/min.

Los analitos ingresaron al módulo de masas (MS) por ionización en electrospray en modo ion positivo (ES+). Las condiciones del método MS fueron las siguientes: Voltaje de capilar 0.5 kV; voltaje del cono 40 V; energía de colisión para TAM 24 V, para NDT 22 V, para 4HT 26, para END 22 V, Piroxicam 20 V; temperatura de la fuente 150°C; temperatura de desolvatación 500°C; flujo del gas de desolvatación 1000 L/h. Las transiciones seleccionadas para la identificación y cuantificación de los compuestos de interés fueron: TAM m/z 372.24 → 71.93; 4HT m/z 388.22 → 71.92; NDMTam m/z 358.22 → 57.90; END m/z 374.2 → 57.88; y Piroxicam (EI) m/z 332.03 → 94.9.

Las muestras de plasma se sometieron al siguiente proceso de extracción previo al análisis cromatográfico. A 100 µL de plasma se añadieron 250 µL de acetonitrilo (Honeywell®, grado de masas 99.9% de pureza) (con E.I. 603.6 mM) y se agitó en vórtex durante 30 s. Posteriormente se centrifugó a 14000 rpm durante 10 min a 4 °C. Se inyectó un volumen de 10 µL del sobrenadante obtenido en el sistema cromatográfico (Morales et al., 2022).

El método analítico se validó conforme a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013 (2013) y a los lineamientos establecidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para la Industria de Métodos Bioanalíticos

(US FDA guidelines 2018) en términos de selectividad, linealidad, precisión, exactitud y estabilidad.

6.3 Toma de muestras sanguíneas.

Se obtuvo una muestra de sangre de aproximadamente 3 mL de cada paciente en tubos Vacutainer® con EDTA. La recolección de la muestra se realizó en tiempos aleatorios entre 6 y 24 horas posdosis. Las muestras de sangre se centrifugaron a 1500 rpm durante 15 minutos para separar el plasma el cual se almacenó a -80 °C hasta su procesamiento para el análisis cromatográfico. El paquete globular restante se empleó para la extracción de ADN.

6.4 Determinación de polimorfismos genéticos.

El ADN genómico se aisló a partir de la misma muestra de sangre que se usó para la determinación de TAM y sus metabolitos, utilizando el ensayo comercial de purificación de ADN genómico Wizard® (Promega, EE UU) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los polimorfismos genéticos CYP2D6*4 (rs3892097+ rs1065852), *10 (rs1065852) y CYP3A5*3 (rs776746) se determinaron en cada una las pacientes incluidas en el estudio mediante ensayos de discriminación alélica TaqMan (Applied Biosystems, EEUU).

La selección de los polimorfismos genéticos se basó en su posible influencia en el metabolismo de TAM, así como en función de las frecuencias alélicas reportadas en la población mexicana.

Los fenotipos de metabolización se asignaron de acuerdo con los lineamientos establecidos por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (Caudle et al., 2020).

6.5 Asociación de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos con factores antropométricos, genéticos y de comedicación.

El análisis estadístico para establecer la posible asociación de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos con factores antropométricos (edad, peso, talla, IMC) y genéticos (fenotipos metabolizadores del CYP2D6 y genotipos del CYP3A4) se llevó a cabo en el programa SPSS versión 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$. Los valores de $p < 0.05$ obtenidos se ajustaron con el método de corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar si los datos cuantitativos seguían una distribución normal. Para evaluar la asociación de dos variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para datos paramétricos y el coeficiente de correlación de Spearman para datos no paramétricos.

Las diferencias en las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos según diferentes fenotipos metabolizadores del CYP2D6 y genotipos del CYP3A4 se evaluaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Para evaluar la actividad de CYP2D6 se calculó la relación metabólica (RM) dividiendo la suma de las concentraciones de END y 4HT por la suma de las concentraciones de TAM y NDT ([END+4HT]/[TAM+NDT]). Para evaluar la actividad de CYP3A4 el RM se calculó a partir de la suma de las concentraciones de END y NDT dividida por la suma de las concentraciones de TAM y 4HT ([END+NDT]/[TAM+4HT]).

Para evaluar la influencia de los fenotipos metabolizadores del CYP2D6 en la relación metabólica [END+4HT]/[NDT+TAM], se utilizó un ANOVA unidireccional con la prueba post hoc de Tukey.

Se realizaron comparaciones de las RM entre los diferentes genotipos del CYP3A4 utilizando pruebas de Kruskal-Wallis para comparaciones de grupos múltiples.

6.6 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional.

El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló empleando el software de modelado no lineal de efectos mixtos NONMEM v. 7.4 (Icon Development Solutions, Hanover, MD, EE. UU.), en conjunto con el PsN-Toolkit versión 4.8.1. La ejecución y administración de los modelos se llevó a cabo mediante la interfaz gráfica de usuario Pirana v. 3.0. La estimación de los parámetros de los modelos se realizó mediante el método de estimación condicional de primer orden (FOCE) con interacción. La variabilidad interindividual (IIV) se evaluó mediante modelos de error exponencial, proporcional y aditivo, seleccionados según su capacidad para describir adecuadamente los datos. El error residual se evaluó utilizando modelos aditivo, proporcional y combinado con el objetivo de capturar la discrepancia entre las concentraciones observadas y las predichas por el modelo.

Para establecer el modelo farmacocinético estructural para TAM y END, se empleó la subrutina ADVAN 13 (Modelado General No Lineal) de NONMEM la cual, mediante la integración numérica de ecuaciones diferenciales, permite determinar las concentraciones en diferentes compartimentos tanto del fármaco como de los metabolitos.

Los modelos estructurales generados se compararon utilizando el criterio de información de Akaike (AIC), la función objetivo (OFV) y evaluación de gráficos de residuales.

Se llevó a cabo un análisis de covarianza por pasos (SCM) a partir del modelo básico para identificar las covariables con influencia potencial en los parámetros farmacocinéticos. Este análisis se realizó mediante un enfoque sistemático, combinando selección progresiva hacia adelante y eliminación hacia atrás. Las covariables continuas consideradas en esta fase fueron edad, peso corporal, altura, índice de masa corporal, albúmina, colesterol total, triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Las covariables

categóricas analizadas incluyeron los polimorfismos genéticos de CYP2D6 y la comedicación.

El efecto de cada covariable continua, sobre el modelo estructural, se analizó utilizando diferentes funciones (lineales, alométricas, potenciales y exponenciales) para obtener el modelo intermedio. Posteriormente, se evaluó la influencia de las covariables categóricas sobre este modelo intermedio para construir el modelo completo. La inclusión de covariables en el modelo se basó en los siguientes criterios: la inclusión de una covariable que redujera la función objetivo en al menos 3.8 unidades ($p < 0.05$) se consideró estadísticamente significativa. Las covariables significativas se combinaron para conformar un modelo completo, el cual fue sometido a un proceso de eliminación hacia atrás por pasos, manteniendo solo aquellas cuya eliminación generaba un aumento de la función objetivo en 6.64 unidades ($p < 0.01$) en la FObj.

El ajuste final del modelo se evaluó mediante gráficos de dispersión de concentraciones observadas frente a las concentraciones predichas por el modelo y de concentraciones observadas frente a las predichas individuales

Se realizó la verificación predictiva visual (VPC) del modelo final para examinar la distribución de los parámetros de efectos fijos y aleatorios. Se realizaron 1000 simulaciones y se obtuvieron los percentiles 5, 50 y 95 y los intervalos de confianza del 90% (IC90%) correspondientes a cada percentil.

La precisión y estabilidad del modelo farmacocinético poblacional se evaluaron mediante validación interna utilizando el método de bootstrap, generando 1000 réplicas de la base de datos original.

7. Resultados y Discusión.

Los resultados de este estudio se encuentran descritos en los siguientes artículos:

a) *"Factors Associated with Plasma Levels of Tamoxifen and its Main Metabolites in Mexican Patients with Breast Cancer"*.

   Publicado en la revista Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine

   En este documento se incluye la información relacionada con:

   - La implementación y validación del método analítico por UPLC-MS/MS para la cuantificación de TAM y sus metabolitos.
   - La determinación de polimorfismos genéticos.
   - El análisis de la asociación de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos con factores genéticos y antropométricos.

b) *"Population pharmacokinetics of tamoxifen in Mexican patients diagnosed with breast cancer"*.

   Enviado para su publicación en la revista The Journal of Clinical Pharmacology.

   En este documento se incluye la información relacionada con:

   - El desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional para Tamoxifeno y Endoxifeno en pacientes mexicanas con cáncer de mama.

7.1. Características de la población de estudio.

Se recolectaron muestras de 98 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con TAM. Sin embargo, 14 pacientes fueron eliminadas del estudio debido a que presentaron concentraciones de TAM y sus metabolitos por debajo del límite inferior de cuantificación. Los datos de las 84 pacientes restantes se utilizaron para el análisis exploratorio en donde se buscó identificar factores antropométricos, bioquímicos, clínicos, genéticos y de comedicación relacionados con las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos. Para el desarrollo del modelo poblacional se consideró únicamente la información de 67 pacientes debido a que las concentraciones plasmáticas de TAM en 17 pacientes tuvieron valores extremos que se desviaban significativamente de la tendencia general de un conjunto de datos (outlier). Se registraron las siguientes características antropométricas y clínicas de las pacientes: edad, peso corporal, IMC, pruebas de función hepática, colesterol total, triglicéridos, comorbilidades y medicación concomitante. Las pacientes incluidas en el desarrollo de este estudio tenían una edad promedio de 49.3 años (DE: 8.8 años) y un peso promedio de 67.0 Kg (DE: 11 Kg).

7.2. Implementación y validación del método analítico de UPLC-MS/MS para la cuantificación de TAM, END, NDT y 4HT en plasma.

Se validó un método de UPLC-MS/MS para cuantificar las concentraciones de TAM y sus metabolitos END, NDT y 4HT en plasma de acuerdo con lo establecido por la NOM-177-SSA-2013 y a las US FDA Guidelines 2018. El método fue selectivo para TAM y sus metabolitos dado que no se observaron interferencias analíticas con compuestos endógenos de la matriz biológica cercanas al tiempo de retención de los analitos.

El tiempo de corrida fue de 2.5 min. Los tiempos de retención obtenidos para TAM, 4HT, NDT y END fueron consistentes, permitiendo una adecuada separación y cuantificación de los analitos mediante el método cromatográfico empleado.

El método mostró una adecuada linealidad en los rangos de concentración establecidos para cada compuesto, con un coeficiente de correlación superior a 0.99, lo que garantiza su confiabilidad para fines cuantitativos.

Para determinar la exactitud y la precisión del método se emplearon el LIC, MCB, MCM y MCA. Todos los valores se encontraron dentro de los rangos aceptables ±15% de la concentración nominal y <20% para LIC indicando que el método fue confiable y reproducible para la determinación de TAM y sus metabolitos en plasma.

El método fue preciso y exacto, al obtener porcentajes de coeficientes de variación (%CV) intra-ensayo y entre-ensayos menores al 10 %.

Los estándares de calibración de las tres curvas evaluadas tuvieron coeficientes de variación (CV) menores a 15%.

El método presentó límites de detección adecuados para cada uno de los analitos evaluados, lo que permite su uso en matrices biológicas con concentraciones bajas.

El porcentaje de recobro de TAM y sus metabolitos se encontró dentro de los rangos aceptables por la NOM-177-SSA1-2013. Esto indica que el método de extracción en este estudio fue adecuado y confiable para los analitos.

El factor de matriz normalizado para la muestra control baja y la muestra control alta de cada uno de los analitos se encontraron dentro de los límites aceptables. Los CV de los valores del efecto matriz obtenidos para cada uno de los analitos fue <15%.

La estabilidad a largo plazo (2 meses) y bajo tres ciclos consecutivos de congelación-descongelación no mostraron una degradación significativa de TAM y los metabolitos; asimismo son estables durante 24 h en muestras de plasma procesadas (condiciones de automuestreador).

7.3. Determinación de los polimorfismos genéticos.

Respecto a los genotipos de CYP2D6, el más común fue *1/*1, asociado al fenotipo de metabolizador extensivo (EM). También se identificaron genotipos relacionados con fenotipos de metabolizador intermedio (IM) y metabolizador pobre (PM), como *1/*4, *4/*10, *10/*10 y variantes homocigotas para el alelo *4 (Morales et al., 2022).

En cuanto al CYP3A5, el genotipo más frecuente correspondió al fenotipo de metabolizador pobre, mientras que otros genotipos menos prevalentes se asociaron al fenotipo de metabolizador extensivo.

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos genéticos evaluados de las pacientes consideradas para el desarrollo del modelo poblacional se reportan en un manuscrito derivado de este trabajo, actualmente en proceso de publicación.

7.4. Asociación de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos con factores genéticos y antropométricos.

El análisis de las concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos en función del fenotipo metabolizador de CYP2D6, reveló que las pacientes con ME presentaron niveles más altos de 4HT y END en comparación con los MI ($p < 0.05$). Así mismo, el cociente metabólico (MR)[END+4HT]/[TAM+NDT] fue menor en pacientes con fenotipo IM CYP2D6 que en aquellos con fenotipo ME ($p<0.05$).

En cuanto a los factores antropométricos, se encontró una correlación positiva débil para 4HT y END con respecto a la edad lo que es consistente con estudios publicados previamente (Lien et al., 2013; Peyrade et al., 1996; Wu,et al., 2007). Esta relación podría deberse a cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, como la reducción del gasto cardíaco y del flujo hepático (Pączek et al., 2020).

En relación con el polimorfismo CYP3A5*3, no se detectó un impacto estadísticamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas de TAM o sus metabolitos, ni sobre los valores de los índices metabólicos ($p > 0.05$).

Por otro lado, el índice de masa corporal (IMC) presentó una correlación negativa débil estadísticamente significativa con las concentraciones de NDT y 4HT. Lo que sugiere que una mayor cantidad de tejido adiposo podría alterar la distribución de estos metabolitos. Estos resultados concuerdan con lo descrito en otras investigaciones (Antunes et al., 2015; Madlensky et al., 2011; Wu et al., 2007). Una posible explicación es que la naturaleza lipofílica de TAM y sus metabolitos facilita su distribución en tejidos con alta densidad de grasa, como el tejido adiposo (Mansoor A., Mahabadi Navid, 2023)

7.5. Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional.

Las concentraciones de TAM y END se ajustaron a un modelo bicompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Debido a limitaciones en la identificación estructural, se asumió un volumen de distribución de END igual al del TAM. La constante de absorción de TAM (ka) no se pudo estimar con precisión, por lo que su valor se fijó conforme a lo reportado en un estudio previo (Ter Heine et al., 2014). En cuanto a la constante de velocidad de transferencia del compartimento 2 al compartimento 3 (K_{23}) se fijó al valor calculado por el programa NONMEM.

La variabilidad interindividual del CL_{TAM} y CL_{END} se modeló mediante una función exponencial, mientras que el error residual se describió con un modelo proporcional. Dado que el error estándar relativo del volumen de distribución fue muy elevado no se incluyó su variabilidad en el modelo. En cuanto a la variabilidad residual, presentó un mejor ajuste con un modelo de error proporcional.

Al evaluar las variables continuas en el modelo inicial, se identificó que el peso corporal tuvo un efecto significativo sobre el CL_{TAM}, al reducir la función objetivo en 8 unidades. Al añadir las variables cualitativas, la presencia del polimorfismo CYP2D6*4 influyó en

el aclaramiento de END (ΔOFV = - 6.6). Estas dos covariables se mantuvieron en el modelo final.

El análisis de VPC y la validación interna del modelo poblacional evidenciaron que el modelo final posee una capacidad predictiva aceptable.

8. CONCLUSIÓN

En este estudio se desarrolló un modelo poblacional para describir la farmacocinética de TAM y su metabolito END en mujeres mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama. Los resultados de este estudio mostraron la influencia del peso en el CL_{TAM} y del polimorfismo genético CYP2D6*4 en el CL_{END}. Si bien se requieren estudios adicionales para confirmar las asociaciones encontradas, así como para identificar otras covariables que permitan reducir la variabilidad intraindividual en los parámetros farmacocinéticos de TAM, la presente investigación constituye una contribución importante para avanzar hacia la personalización de la terapia con este fármaco en población mexicana.

9. BIBLIOGRAFÍA

Antunes, M. V., Da Fontoura Timm, T. A., De Oliveira, V., Staudt, D. E., Raymundo, S., Gössling, G., Biazús, J. V., Cavalheiro, J. A., Rosa, D. D., Wallemacq, P., Haufroid, V., Linden, R., & Schwartsmann, G. (2015). Influence of CYP2D6 and CYP3A4 Phenotypes, Drug Interactions, and Vitamin D Status on Tamoxifen Biotransformation. *Therapeutic Drug Monitoring*, *37*(6), 733–744. https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000212

Binkhorst, L., Mathijssen, R. H. J., Jager, A., & van Gelder, T. (2015). Individualization of tamoxifen therapy: Much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treatment Reviews*, *41*(3), 289–299. https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2015.01.002

Braal, C. L., Jager, A., Hoop, E. O. de, Westenberg, J. D., Lommen, K. M. W. T., de Bruijn, P., Vastbinder, M. B., van Rossum-Schornagel, Q. C., Thijs-Visser, M. F., van Alphen, R. J., Struik, L. E. M., Zuetenhorst, H. J. M., Mathijssen, R. H. J., & Koolen, S. L. W. (2021). Therapeutic Drug Monitoring of Endoxifen for Tamoxifen Precision Dosing: Feasible in Patients with Hormone-Sensitive Breast Cancer. *Clinical Pharmacokinetics*, *61*(4), 527. https://doi.org/10.1007/S40262-021-01077-Z

Braal, C. L., Westenberg, J. D., Buijs, S. M., Abrams, S., Mulder, T. A. M., van Schaik, R. H. N., Koolen, S. L. W., Jager, A., & Mathijssen, R. H. J. (2022). Factors affecting inter-individual variability in endoxifen concentrations in patients with breast cancer: results from the prospective TOTAM trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, *195*(1), 65–74. https://doi.org/10.1007/S10549-022-06643-Y

Bradford, L. D. A. (2002). CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*, *3*(2), 229–243. https://doi.org/10.1517/14622416.3.2.229

Brauch, H., Schroth, W., Eichelbaum, M., Schwab, M., & Harbeck, N. (2008). Clinical Relevance of CYP2D6 Genetics for Tamoxifen Response in Breast Cancer. *Breast Care*, *3*(1), 43. https://doi.org/10.1159/000114642

Buijs, S. M., Hoop, E. O. de, Braal, C. L., van Rosmalen, M. M., Drooger, J. C., van Rossum-Schornagel, Q. C., Vastbinder, M. B., Koolen, S. L. W., Jager, A., & Mathijssen, R. H. J. (2023). The impact of endoxifen-guided tamoxifen dose reductions on endocrine side-effects in patients with primary breast cancer. *ESMO Open*, *8*(1). https://doi.org/10.1016/J.ESMOOP.2023.100786

Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., Gammal, R. S., Relling, M. V., Scott, S. A., Hertz, D. L., Guchelaar, H. J., & Gaedigk, A. (2020). Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and Translational Science*, *13*(1), 116–124. https://doi.org/10.1111/CTS.12692

de Vries Schultink, A. H. M., Huitema, A. D. R., & Beijnen, J. H. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of endoxifen as an alternative for CYP2D6 genotyping in individualizing tamoxifen therapy. *Breast*, *42*, 38–40. https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.100

de Vries Schultink, A. H. M., Zwart, W., Linn, S. C., Beijnen, J. H., & Huitema, A. D. R. (2015). Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clinical Pharmacokinetics*, *54*(8), 797–810. https://doi.org/10.1007/S40262-015-0273-3

Dilli Batcha, J. S., Raju, A. P., Matcha, S., Raj S, E. A., Udupa, K. S., Gota, V., & Mallayasamy, S. (2022). Factors Influencing Pharmacokinetics of Tamoxifen in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Population Pharmacokinetic Models. *Biology*, *12*(1). https://doi.org/10.3390/BIOLOGY12010051

Secretaría de Salud. (2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es

intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Diario Oficial de la Federación.

Jin, Y., Desta, Z., Stearns, V., Ward, B., Ho, H., Lee, K. H., Skaar, T., Storniolo, A. M., Li, L., Araba, A., Blanchard, R., Nguyen, A., Ullmer, L., Hayden, J., Lemler, S., Weinshilboum, R. M., Rae, J. M., Hayes, D. F., & Flockhart, D. A. (2005). CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(1), 30–39. https://doi.org/10.1093/JNCI/DJI005

Jorge-Aarón, R. M., Rodrigo, R. C., & Esther, M. P. R. (2020). Endoxifen levels and metabolic phenotype-associated factors in Mexican Mestizo patients under tamoxifen treatment. *Pharmacogenomics*, *21*(13), 929–943. https://doi.org/10.2217/PGS-2020-0061

Kiyotani, K., Mushiroda, T., Imamura, C. K., Tanigawara, Y., Hosono, N., Kubo, M., Sasa, M., Nakamura, Y., & Zembutsu, H. (2012). Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, *131*(1), 137–145. https://doi.org/10.1007/S10549-011-1777-7

Klein, D. J., Thorn, C. F., Desta, Z., Flockhart, D. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2013). PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*, *23*(11), 643–667. https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283656bc1

Lee, B., Nam, S. J., Kim, S. W., Yu, J., Chae, B.-J., Lee, S. K., Ryu, J. M., Lee, J. E., & Lee, S.-Y. (2025). Endoxifen Concentration Is Associated with Recurrence-Free Survival in Hormone-Sensitive Breast Cancer Patients. *Cancer Research and Treatment*, *57*(1). https://doi.org/10.4143/CRT.2023.1285

Lien, E. A., Søiland, H., Lundgren, S., Aas, T., Steen, V. M., Mellgren, G., & Gjerde, J. (2013). Serum concentrations of tamoxifen and its metabolites increase with age during

steady-state treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, *141*(2), 243. https://doi.org/10.1007/S10549-013-2677-9

Lim, H. S., Lee, H. J., Lee, K. S., Lee, E. S., Jang, I. J., & Ro, J. (2007). Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(25), 3837–3845. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.4850

López, M., Guerrero, J., Jung–Cook, H., & Alonso, M. E. (2005). CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(10), 749–754. https://doi.org/10.1007/S00228-005-0038-2

Madlensky, L., Natarajan, L., Tchu, S., Pu, M., Mortimer, J., Flatt, S. W., Nikoloff, D. M., Hillman, G., Fontecha, M. R., Lawrence, H. J., Parker, B. A., Wu, A. H. B., & Pierce, J. P. (2011). Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *89*(5), 718–725. https://doi.org/10.1038/CLPT.2011.32

Mansoor Asad, & Mahabadi Navid. (2023, July 24). *Volume of Distribution.* StatPearls [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545280/

Mendoza, R., Wan, Y. J. Y., Poland, R. E., Smith, M., Zheng, Y., Berman, N., & Lin, K. M. (2001). CYP2D6 polymorphism in a Mexican American population. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *70*(6), 552–560. https://doi.org/10.1067/MCP.2001.120675

Mohana, B. B., Maddi, E. G., & Dang, R. (2024). Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Oxcarbazepine Using Liquisolid Technology. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, *58*(3s), s880–s889. https://doi.org/10.5530/IJPER.58.3S.89

Morales, M., Romano, S., Aguilar, A., Medellin-Garibay, S., Milán, R., Cruz, J., Zermeño, J., & Segarra, A. (2022). Factors Associated with Plasma Levels of Tamoxifen and its

Main Metabolites in Mexican Patients with Breast Cancer. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 19. https://doi.org/10.2174/1875692119666220830100021

Morello, K. C., Wurz, G. T., & DeGregorio, M. W. (2003). Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clinical Pharmacokinetics*, *42*(4), 361–372. https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00004

Peyrade, F., Frenay, M., Etienne, M. C., Ruch, F., Guillemare, C., François, E., Namer, M., Ferrero, J. M., & Milano, G. (1996). Age-related difference in tamoxifen disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *59*(4), 401–410. https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90108-3

Ruddy, K. J., Desantis, S. D., Gelman, R. S., Wu, A. H. B., Punglia, R. S., Mayer, E. L., Tolaney, S. M., Winer, E. P., Partridge, A. H., & Burstein, H. J. (2013). Personalized medicine in breast cancer: tamoxifen, endoxifen, and CYP2D6 in clinical practice. *Breast Cancer Research and Treatment*, *141*(3), 421–427. https://doi.org/10.1007/S10549-013-2700-1

Sanchez-Spitman, A. B., Moes, D. J. A. R., Swen, J. J., Dezentjé, V. O., Lambrechts, D., Neven, P., Gelderblom, H., & Guchelaar, H. J. (2020). Exposure–response analysis of endoxifen serum concentrations in early-breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *85*(6), 1141. https://doi.org/10.1007/S00280-020-04089-X

Sanchez-Spitman, A. B., Swen, J. J., Dezentje, V. O., Moes, D. J. A. R., Gelderblom, H., & Guchelaar, H. J. (2019). Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *12*(6), 523–536. https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1610390

Sheth, H. R., Lord, G., Tkaczuk, K., Danton, M., Lewis, L. M., Langenberg, P., Lim, C. K., & Flaws, J. A. (2003). Aging may be associated with concentrations of tamoxifen and its metabolites in breast cancer patients. *Journal of Women's Health (2002)*, *12*(8), 799–808. https://doi.org/10.1089/154099903322447765

Ter Heine, R., Binkhorst, L., De Graan, A. J. M., De Bruijn, P., Beijnen, J. H., Mathijssen, R. H. J., & Huitema, A. D. R. (2014). Population pharmacokinetic modelling to assess the impact of CYP2D6 and CYP3A metabolic phenotypes on the pharmacokinetics of tamoxifen and endoxifen. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *78*(3), 572–586. https://doi.org/10.1111/BCP.12388

Wu, A. H., Pike, M. C., Williams, L. D., Spicer, D., Tseng, C. C., Churchwell, M. I., & Doerge, D. R. (2007). Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(21), 3024–3030. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5023

Wu, X., & Xiong, H. (2024). The Role of Pharmacogenetic-Based Pharmacokinetic Analysis in Precise Breast Cancer Treatment. *Pharmaceutics*, *16*(11), 1407. https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS16111407