



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE NEUROQUININA PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES DE LA MENOPAUSIA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autora: Alba Fructuoso Sala

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyán

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 MENOPAUSIA Y CLIMATERIO.....	4
1.2 CICLO OVÁRICO.....	4
1.3 CAMBIOS EN EL SNC DURANTE LA MENOPAUSIA.....	5
1.4 SINTOMATOLOGÍA/ PATOLOGÍAS ASOCIADAS.....	7
1.4.1 Síntomas genitourinarios y líbido.....	7
1.4.2 Síntomas psicológicos.....	8
1.4.3 Síntomas osteomusculares.....	8
1.4.4 Síntomas a nivel cognitivo.....	8
1.4.5 Síntomas vasomotores y sistema cardiovascular.....	9
1.5 TRATAMIENTO.....	9
1.5.1 Terapia hormonal sustitutiva.....	10
1.6 RECEPTORES DE NEUROQUININA.....	12
1.6.1 Receptores NK 3.....	14
1.6.2 Receptores NK 1.....	15
2. OBJETIVOS.....	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
4.1 Fezolinetant.....	19
4.1.2 Perfil de eficacia y seguridad.....	23
4.2 Elinzanetant.....	32
4.2.1 Perfil de eficacia y seguridad.....	35
4.3 Discusión y perspectiva global.....	37
5. CONCLUSIONES.....	39
6. BIBLIOGRAFÍA.....	40

RESUMEN

La menopausia es la interrupción fisiológica del ciclo menstrual, acompañada de una variedad de síntomas que pueden afectar de manera significativa la calidad de vida de las mujeres, siendo los síntomas vasomotores, como los sofocos y los sudores nocturnos, algunos de los más frecuentes. Tradicionalmente se ha empleado la terapia hormonal sustitutiva, vista como el tratamiento más eficaz para abarcar este estado fisiológico, pese a que hay varias contraindicaciones por las que se debe considerar la aplicación de una terapia no hormonal. En la actualidad, estas alternativas no son las mejores en términos de eficacia y tolerancia, razón por la cual se han explorado los antagonistas del receptor de neuroquinina, nuevas terapias no hormonales que actúan sobre el centro termorregulador del hipotálamo, ofreciendo una estrategia prometedora para aliviar estos síntomas de manera más efectiva y con menor impacto hormonal.

Palabras clave: menopausia, síntomas vasomotores, neuronas KNDy, neuroquinina B, antagonista del receptor NK 3, antagonista del receptor NK 1.

ABSTRACT

Menopause is the physiological interruption of the menstrual cycle, accompanied by a variety of symptoms that can significantly affect women's quality of life. Vasomotor symptoms, such as hot flashes and night sweats, are some of the most common. Hormone replacement therapy has traditionally been used, considered the most effective treatment for this physiological state, despite several contraindications that require non-hormonal therapy. Currently, these alternatives are not optimal in terms of efficacy and tolerability, which is why neurokinin receptor antagonists, new non-hormonal therapies that act on the thermoregulatory center of the hypothalamus, have been explored. They offer a promising strategy to alleviate these symptoms more effectively and with less hormonal impact.

Keywords: menopause, vasomotor symptoms, KNDy neurons, neurokinin B, NK 3 receptor antagonist, NK 1 receptor antagonist.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

La menopausia es un periodo fisiológico en la vida de la mujer marcado por el cese definitivo de la menstruación y el final del periodo reproductivo debido al agotamiento de la función ovárica. Se considera que se ha alcanzado esta etapa cuando han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea. Se produce alrededor de los 50 años, pudiendo ser precoz si ocurre antes de los 45 años o tardía si sobrepasa los 55 años ¹.

El climaterio es la transición, de manera gradual, entre el estado fértil y el no reproductivo, que abarca todas las alteraciones endocrinológicas, biológicas y clínicas que se producen hasta llegar a la menopausia. En él, se distinguen tres etapas: la perimenopausia, período que precede a la menopausia en el que se producen alteraciones del ciclo en cuanto a cantidad y frecuencia del sangrado, la menopausia, y postmenopausia, período posterior en el que las complicaciones y síntomas de la privación de estrógenos se van volviendo más relevantes con el paso del tiempo. Estos periodos son caracterizados principalmente por el déficit de estrógenos, resultado del fallo de la función ovárica, la cual provoca una serie de acontecimientos entre los cuales se incluyen ciclos menstruales cada vez más breves y menos regulares. Dicho acontecimiento genera adicionalmente a corto plazo signos y síntomas en los ámbitos vasomotor, neuropsiquiátrico, genitourinario, cardiovascular y osteomuscular. Con el tiempo provoca osteoporosis y enfermedades cardiovasculares. Todos estos factores provocan un aumento de la morbimortalidad y se ven reflejados a nivel familiar, social y de salud pública ^{1,2}.

1.2 CICLO OVÁRICO

Durante un ciclo menstrual normal, los ovarios responden a una secuencia hormonal, regulando así el desarrollo del endometrio y las etapas del ciclo, para que ocurra el sangrado menstrual. La función ovárica está regulada por la interacción hormonal entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de

manera pulsátil, que ejerce su acción en la hipófisis, estimulando la secreción de la hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). En el ovario, estas gonadotropinas inducen la foliculogénesis y la producción de esteroides sexuales (progesterona, estrógenos y andrógenos), hormonas peptídicas (inhibina) y glicoproteína (hormona antimülleriana). Estas hormonas, tienen un efecto de retroalimentación negativa en la síntesis de la hormona folículo estimulante en la hipófisis y gonadotropinas ^{1,3}.

1.3 CAMBIOS EN EL SNC DURANTE LA MENOPAUSIA

La reserva ovárica está programada desde el nacimiento y va disminuyendo hasta la menopausia. El consumo progresivo hasta el agotamiento de esta dotación folicular determinada se refleja en la pérdida de capacidad que tiene el ovario para producir hormonas reproductivas. El grupo de trabajo Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) divide la vida reproductiva de la mujer en tres etapas principales: fase reproductiva, transición menopáusica y postmenopáusica ² (Tabla 1).

La transición menopáusica, señala el comienzo de ciclos menstruales con duraciones irregulares. Sin embargo, antes de que se presenten estas irregularidades, la fertilidad comienza a decrecer y se producen cambios en los niveles hormonales ováricos, afectando a la sensibilidad de la retroalimentación positiva y negativa del estrógeno en el eje hipotálamo-hipofisario ^{1,4}.

La primera modificación hormonal que se observa es una caída en los niveles de inhibina B, provocando un aumento en los niveles de FSH, mientras que los niveles de estradiol se mantienen o se reducen ligeramente. La inhibina B, hormona que regula la síntesis de FSH, es secretada por las células de granulosa y constituye un marcador útil de la reserva ovárica junto con la hormona antimülleriana, cuyos niveles también decrecen en la etapa reproductiva tardía. Por lo tanto, la disminución de estas dos hormonas se consideran signos de pérdida de folículos ováricos previos a la transición menopáusica. Estas primeras alteraciones hormonales provocan una reducción de la fase folicular y por lo tanto, ciclos menstruales de menor duración ^{1,4}.

Como consecuencia del agotamiento folicular, la producción de estrógenos (principalmente estradiol) comienza a verse disminuida considerablemente y provocan que la retroalimentación negativa que regula la producción de FSH se vea alterada. En condiciones no menopáusicas, cuando los niveles de estrógenos son elevados, inhiben la liberación de FSH desde la glándula pituitaria. Sin embargo, debido a la falta de óvulos y los bajos niveles de estrógenos, la pituitaria no recibe dicha señal. Como resultado, el hipotálamo secreta más GnRH para que la adenohipófisis reciba la señal de seguir liberando FSH, a pesar de que ya no haya folículos suficientes, lo que se traduce en elevados niveles séricos de esta hormona ^{1,4}.

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSTMENOPAUSIA			
	Temprana	Pico		Tardía	Temprana	Tardía	Temprana			Tardía
					<i>Perimenopausia</i>					
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años	Vida restante
CRITERIO PRINCIPAL										
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Ligeros cambios en cantidad/periodicidad	Duración variable con diferencias ≥ 7 días en ciclos consecutivos	Baches amenorreicos ≥ 60 días				
CRITERIOS ADICIONALES										
Endocrinológicos										
FSH			Baja	Variable	Elevaciones variables	> 25 mUI/ml	Aumento variable	Elevada estable		
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		
Inhibina B				Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		
RFA *			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo	Muy bajo		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
Síntomas						Probables síntomas vasomotores	Muy probables síntomas vasomotores			Síntomas crecientes de atrofia urogenital

Tabla 1: Sistema de estratificación STRAW. Engloba criterios de clasificación para las etapas reproductivas de la mujer.

1.4 SINTOMATOLOGÍA/ PATOLOGÍAS ASOCIADAS

La deficiencia de estrógenos que caracteriza al climaterio y la menopausia es el principal responsable de los signos y síntomas inmediatos y tardíos.

1.4.1 Síntomas genitourinarios y libido

Los cambios genitourinarios relacionados con la menopausia (GSM) incluyen alteraciones en la parte inferior del sistema reproductor que ocurren debido a la disminución de estrógenos, además de problemas en la función sexual. Entre estos síntomas se encuentran la atrofia de la vulva y la vagina, sequedad vaginal, estrechamiento y acortamiento de la vagina, prolapso uterino e incontinencia urinaria. Estas modificaciones pueden causar dolor durante las relaciones sexuales, irritación y aumentar el riesgo de infecciones urinarias. La reducción de estrógenos disminuye el flujo sanguíneo a la vagina, lo que reduce las secreciones vaginales, eleva el pH vaginal, disminuye el grosor del epitelio superficial y favorece la proliferación de células parabasales. Además, el daño en el tejido conectivo provoca que la estructura de la vagina y el vestíbulo se vuelvan más rígidos, y también conduce a la degeneración de la vulva ^{1,9}.

La pérdida de interés por el sexo es bastante y puede afectar a hasta un 10% de las mujeres. Estudios muestran que las mujeres entre 45 y 64 años tienen más problemas con el deseo sexual en comparación con otras edades. La caída en los niveles de estrógenos y testosterona con la edad puede ser una causa. Aunque la terapia con testosterona puede ayudar un poco, aún no hay estudios grandes que confirmen su seguridad, especialmente respecto al riesgo de cáncer de mama. Para las mujeres premenopáusicas con baja libido, hay dos medicamentos aprobados: bremelanotide y flibanserina, que actúan sobre diferentes receptores en el cerebro. Sin embargo, para las mujeres en la menopausia, todavía no hay tratamientos aprobados específicamente para mejorar el deseo sexual ⁹.

1.4.2 Síntomas psicológicos

Durante la menopausia, muchas mujeres experimentan cambios de humor, como aumento en la depresión y ansiedad. Las mujeres con antecedentes de depresión están en mayor riesgo, pero incluso aquellas sin antecedentes pueden desarrollar depresión o ansiedad durante esta etapa. Factores como no haber tenido hijos, separarse, síntomas premenstruales y fumar también aumentan el riesgo. La terapia hormonal puede ayudar a mejorar el estado de ánimo, incluso si no reduce mucho los sofocos. Sin embargo, no está claro si los sofocos y la depresión están directamente relacionados entre sí⁹.

1.4.3 Síntomas osteomusculares

El estrógeno desempeña un papel crucial como agente antirresortivo a nivel óseo, ya que inhibe la resorción ósea. Durante la menopausia, el hipostrogenismo conduce a un aumento en la tasa de pérdida de masa ósea, lo que incrementa el riesgo de fracturas osteoporóticas. Aproximadamente la mitad de las mujeres mayores de 50 años sufren fracturas relacionadas con osteoporosis. La densidad mineral ósea alcanza su máximo alrededor de los 30 años y luego disminuye aproximadamente un 0,7 % anual. La pérdida ósea se intensifica notablemente en el año previo a la menopausia y durante los primeros tres años post menopáusicos, con tasas que pueden llegar hasta un 5 % anual, antes de disminuir nuevamente hacia niveles previos a la menopausia⁹.

1.4.4 Síntomas a nivel cognitivo

La pérdida de memoria y el deterioro cognitivo están más relacionados con el envejecimiento general que con la menopausia en sí. Algunos estudios muestran que el uso de estrógeno no ayuda a mantener la memoria y, en algunos casos, puede incluso aumentar el riesgo de Alzheimer, especialmente en mujeres mayores con problemas de corazón. Durante la menopausia, la función cognitiva puede disminuir un poco, pero generalmente vuelve a la normalidad. Cuando se inicia terapia hormonal en la perimenopausia, puede

proteger la memoria, pero si se empieza después de la menopausia, puede no ser beneficioso ⁹.

1.4.5 Síntomas vasomotores y sistema cardiovascular

La sintomatología vasomotora afecta aproximadamente entre el 60 y 80 % de las mujeres en la fase perimenopáusica, aunque solo un 20% de ellas experimentará síntomas severos que impacten negativamente en su calidad de vida. Aunque la duración de los síntomas puede variar significativamente, el promedio se sitúa en cuatro años, siendo probable que una de cada cuatro mujeres continúe experimentando síntomas más de cinco años después de haber pasado por la menopausia, mientras que un porcentaje menor continúe con síntomas por un tiempo aún más prolongado ²⁰.

Los síntomas vasomotores son conocidos generalmente como “sofocos” y se caracterizan por períodos transitorios y recurrentes de sensación de calor, sudoración, palpitaciones, enrojecimiento facial, vértigos, cefalea y, cuando ocurren de noche pueden alterar el sueño. El sofoco es una respuesta del cuerpo que se activa cuando la temperatura central alcanza niveles elevados. Este mecanismo de regulación térmica se manifiesta de manera rápida y a menudo intensa, provocando una sensación de calor extremo. Esto resulta en una vasodilatación periférica, lo que incrementa la temperatura, flujo sanguíneo y sudoración en áreas como la cara, los brazos, el pecho, el abdomen, la espalda y las piernas. Pese a que pueden ocurrir en cualquier momento del día, son más frecuentes durante la noche, convirtiéndose en los síntomas más comunes y por lo tanto, la razón más habitual de consulta. A pesar de que los SVM son frecuentes y suelen ser benignos, los SVM severos y prolongados están vinculados con un incremento en el riesgo cardiovascular y sucesos futuros ^{1,8}.

1.5 TRATAMIENTO

Los cambios en el estilo de vida deben ser la primera opción de tratamiento para todas las mujeres menopáusicas con sintomatología. No obstante, una de cada cuatro mujeres experimenta sintomatología vasomotora

de manera intensa, afectando a su calidad de vida, por lo que en este 25% de los casos será necesaria la medicación. El tratamiento farmacológico debe ser individualizado, adaptándose a las circunstancias de cada paciente. En la actualidad se ofrecen tanto terapias hormonales sustitutivas (THS), tratamientos no hormonales y tratamiento no farmacológico ⁴.

1.5.1 Terapia hormonal sustitutiva

El THS se considera seguro y eficaz en mujeres de bajo riesgo, sin antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria o cáncer de mama, de menos de 60 años y que se encuentren dentro de los 10 años antes del comienzo de la menopausia. No se recomienda su uso durante un largo periodo de tiempo (aconsejable desde los 3 meses hasta los 5 años) dado que se relaciona la THS con un aumento en el riesgo de cáncer ovárico. Previo a la prescripción de la terapia hormonal sustitutiva, es necesario realizar una evaluación personalizada de cada mujer, considerando el riesgo personal y familiar, además del tiempo transcurrido desde la menopausia, pues no se debe pasar por alto la relación entre el beneficio y riesgo ^{9,22}.

La dosis varía en función de la vía de administración elegida, el tipo de estrógeno y progesterona y los protocolos terapéuticos empleados. Se aconseja comenzar con dosis bajas de THS e incrementarse si los síntomas persisten. Las reacciones adversas como la hemorragia vaginal y el riesgo de tromboembolia venosa serán menores cuanto más baja sea la dosis ⁹.

En monoterapia, sólo se recomienda el uso de estrógenos en mujeres que han sido histerectomizadas. En pacientes que mantienen el útero y en aquellas con historial de endometriosis (a pesar de que estén histerectomizadas), es necesario añadir un gestágeno para reducir el riesgo de hiperplasia, carcinoma endometrial y una reaparición de la endometriosis ⁹.

Los métodos de administración de estrógenos disponibles son por vía oral, transdérmica o tópica (incluyendo geles, cremas o tabletas) y se deben adaptar a las necesidades de cada paciente. Se ha demostrado que todos los métodos son eficaces, pero deben ser seleccionados en función del problema a

tratar. El uso tópico será preferible en casos de síntomas genitourinarios, sin embargo, para el alivio de los bochornos se preferirá un tratamiento sistémico ⁹.

Investigaciones epidemiológicas demuestran que, más que la edad de la mujer, el periodo que ha pasado desde el comienzo de la amenorrea parece influye en la frecuencia de los sofocos. Estudio sobre el Envejecimiento Ovárico de Penn halló que la prevalencia de los sofocos suele incrementarse anualmente antes de la menopausia y llegaba a su pico en los dos primeros años después del comienzo de la amenorrea. La frecuencia de los sofocos se redujo posteriormente tras la menopausia, regresando a los niveles premenopáusicos tras nueve años. Aunque la TH es vista como el tratamiento farmacológico principal para los SVM, las inquietudes acerca de su seguridad pueden limitar su empleo y la duración del tratamiento dependiendo de la edad ²².

La Sociedad de Menopausia respalda dicha declaración y aconseja evaluar meticulosamente los beneficios y riesgos relativos en individuos que necesitan comenzar la Terapia Hormonal y tienen más de 60 años o más de 10 años desde que comenzó la menopausia ¹³. Investigaciones actuales han calculado que los VMS tienen una vida media de 7,4 años ¹⁰. Por ende, a medida que las mujeres se hacen mayores, podrían ser diagnosticadas con una condición médica que podría contraindicar el uso de TH, como el cáncer de mama o el tromboembolismo venoso por lo que podrían requerir interrumpir la administración de TH, incluso si ha sido un tratamiento eficaz para sus SVM.

En mujeres con contraindicaciones o que optan por no tomar la THM, se ha estudiado la aplicación de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) con este fin. La paroxetina es el único antidepresivo que ha sido aprobado por la FDA específicamente para el tratamiento de los SVM, aunque no se permite su uso en España, ya que no está recomendado. Varias investigaciones han evidenciado la efectividad de otros ISRS e IRSN para disminuir los síntomas (escitalopram, citalopram, venlafaxina y desvenlafaxina). Por otra parte, se ha estudiado la aplicación de

gabapentina y pregabalina en el tratamiento de los SVM, particularmente en mujeres con trastornos del sueño, ya que estos fármacos pueden poseer características sedantes. Normalmente, el comienzo de la acción de estos medicamentos dura 2 semanas. Por la escasez de información, hay revisiones que buscan homogeneizar la información para determinar la eficacia de las alternativas terapéuticas ¹³.

La inquietud por los efectos adversos, los peligros a largo plazo del tratamiento y la existencia de factores de riesgo en la familia son algunos de los motivos para rechazar la terapia con hormonas. Así pues, hay una laguna en la atención clínica y una exigencia práctica de descubrir otros medicamentos para su aplicación en la población con SVM que resulten efectivos y con altas tasas de aceptación del tratamiento ¹⁰⁻¹³.

1.6 RECEPTORES DE NEUROQUININA

El potencial beneficio terapéutico de los antagonistas del receptor de neuroquinina (NK) en los SVM menopáusicos emergió a partir de la exploración de nuevas vías reguladoras en la función reproductiva. Los receptores NK son receptores transmembrana vinculados a Gq que contienen 7 variedades de rodopsina, activados por la familia de péptidos neurotransmisores neuroquinina/taquiquinina que incluyen NK A, B y P ⁵.

La kisspeptina (KP) y la neuroquinina B (NKB) son neuropéptidos que controlan el eje endocrino reproductivo mediante la regulación hipotálamo-neuronal de la hormona liberadora de gonadotropinas y su liberación en forma de pulsos. Se descubrió inicialmente su importancia vital en la salud reproductiva después de confirmar que la inactivación de variantes en los genes que codifican la señal de KP o NKB causaba un hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, un atraso en el crecimiento puberal e incluso infertilidad. La co-localización adicional con el neuropéptido opioide dinorfina (Dy) propició la denominación de estas neuronas como "KNDy", con una gran cantidad de investigaciones que investigan su función en la regulación de la GnRH ⁵⁻⁸.

Las vías de la neuroquinina están ampliamente distribuidas tanto en el sistema nervioso central, incluyendo la corteza cerebral y el núcleo amigdaloides basolateral, como en estructuras periféricas, especialmente en el intestino y el páncreas. Se ha demostrado previamente que la neuroquinina B (NKB), junto con la sustancia P, se encuentra sobreexpresada en el hipotálamo de mujeres posmenopáusicas, al igual que la kisspeptina. Además de su papel en la regulación de las neuronas que contienen GnRH, las neuronas KNDy también proyectan hacia la zona termorreguladora preóptica, conocida por expresar NK3R y donde hay evidencia de una función activa de NKB. Esto llevó a plantear la hipótesis de que estas neuronas KNDy podrían estar involucradas en los sofocos relacionados con la deficiencia de estrógenos durante la menopausia, lo que fundamentó el uso de antagonistas de NKB/NK3 como posible tratamiento para estos síntomas ⁵⁻⁸.

La kisspeptina está codificada por el gen KISS1 en humanos. Su receptor, llamado GPR54, forma parte de la familia de receptores acoplados a proteína G y se expresa en las neuronas GnRH. Además de su presencia predominante en el hipotálamo, específicamente en el núcleo infundibular y en el área preóptica rostral, la KP también se encuentra en otros tejidos como la placenta, hígado, páncreas, tejido adiposo, huesos y áreas límbicas del cerebro ⁵⁻⁸.

Por otro lado, la participación de la NKB en la activación del centro de regulación térmica en el hipotálamo, que está vinculada a los sofocos durante la menopausia, junto con estudios de asociación genómica que indican que las variaciones en TAC3R (que codifica para NK3R) pueden aumentar el riesgo de SVM, ha llevado al desarrollo de fármacos que bloquean su acción. Estos medicamentos representan una nueva alternativa terapéutica no esteroidea para tratar este síntoma. Además, dado que el antagonismo de NKB puede disminuir, aunque no eliminar por completo, la actividad del eje endocrino reproductivo, esto sugiere su posible utilidad en el tratamiento de diversos trastornos reproductivos, como el síndrome de ovario poliquístico, los miomas uterinos y la endometriosis ⁵⁻⁸.

1.6.1 Receptores NK 3

El control de la secreción de GnRH y los sofocos está regulado por las neuronas KNDy, ubicadas principalmente en el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo, además de en el área periventricular rostral del tercer ventrículo (RP3V) y el área preóptica (POA). La retroalimentación negativa/positiva de las hormonas esteroidales regula la naturaleza fluctuante de la secreción de GnRH, incrementando o reduciendo posteriormente la liberación de LH y FSH en la hipófisis anterior ⁷⁻⁸.

El núcleo preóptico medio (MnPO) del hipotálamo es el núcleo encargado de regular la temperatura del cuerpo y de las vías de regulación de la temperatura subsiguientes. Este centro de regulación del calor se descontrola durante la menopausia, provocando el surgimiento de respuestas inadecuadas de disipación de calor, entre ellas los síntomas vasomotores. Dado que las neuronas ARC KNDy se proyectan sobre las neuronas que producen NK3R en la MnPo y las neuronas GnRh en la eminencia media, se ha identificado su papel en la patogénesis de los SVM menopáusicos. En el núcleo arcuato/infundibular del hipotálamo, la kisspeptina se coexpresa con la neuroquinina B y la dinorfina (Dyn), por las neuronas KNDy, que envían proyecciones hacia las células que liberan GnRH, regulando la secreción pulsátil y los centros encargados de la termorregulación. Mientras que Dyn inhibe, NKB promueve la actividad de estas neuronas KNDy de forma autocrina/paracrina para resultar en la liberación pulsátil de kisspeptinas y, por ende, de GnRH ⁷⁻⁹.

En el transcurso de la menopausia, las neuronas KNDy experimentan hipertrofia en respuesta a la ausencia de retroalimentación y déficit estrogénico, lo que resulta en un incremento en la frecuencia de descarga hacia las neuronas hipotalámicas que contienen NK3R, ya sea en el núcleo ARC (neuronas GnRH) o en el área preóptica (que incluye el centro termorregulador y neuronas GnRH). Poco después de que comienza la menopausia, la hipertrofia inducida activa a las neuronas KNDy para que liberen kisspeptina, lo que a su vez provoca un aumento en la secreción de GnRH y un incremento en los niveles séricos de FSH y LH, algo que es habitual en las etapas iniciales de

la menopausia. Al mismo tiempo, una mayor activación del área preóptica a través de la señalización de la neuroquinina B genera una respuesta autonómica que da lugar a los síntomas vasomotores frecuentes asociados con la menopausia, comúnmente conocidos como sofocos (Figura 1) ^{6,8}.

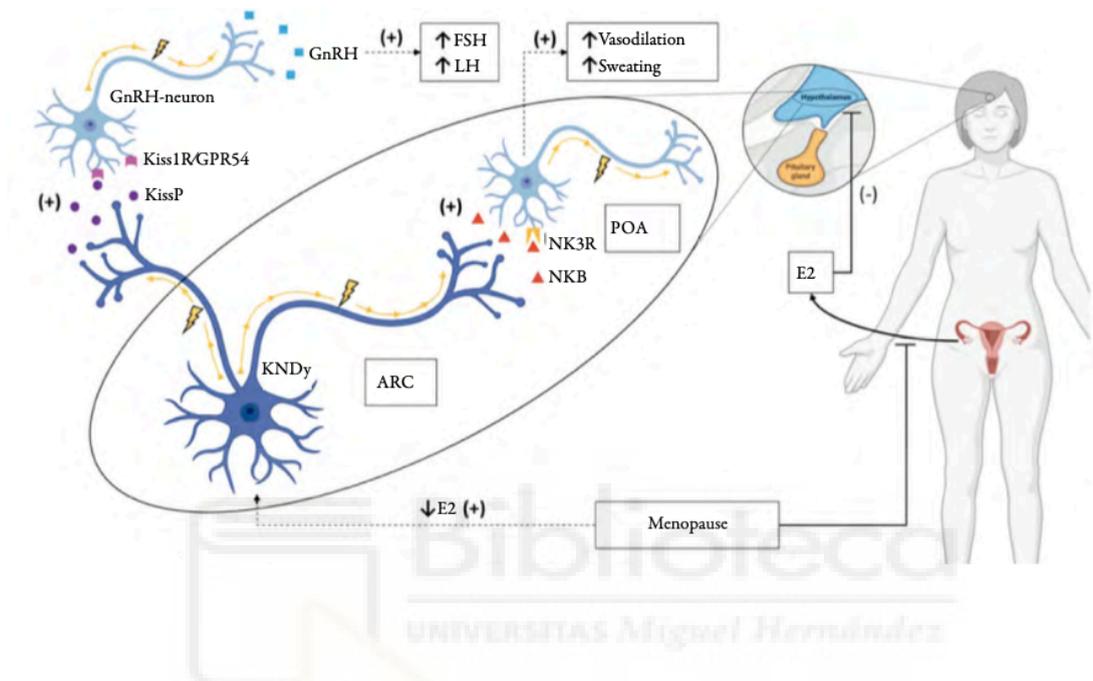


Figura 1: Circuitos neuroendocrinos que contribuyen a la aparición de sofocos. El descenso hormonal posmenopáusico interfiere con la regulación negativa hipotalámica E2 de las neuronas ARC, provocando una hipertrofia de KNDy y un incremento en la excitabilidad. La liberación más elevada de KissP promueve la secreción de GnRH hacia la eminencia media y genera un incremento en los niveles de FSH y LH. Las neuronas POA reciben estímulo mediante NKB-NK3R, provocando vasodilatación y sudoración a través de señales autonómicas. ARC: Estradiol; E2: Estradiol Arcuato central; POA: Territorio preóptico; KNDy: Neurona kisspeptina-dinorfina neuroquinina B; NKB: Neuroquinina B; NK3R: Antagonista de neuroquinina 3; KissP: Antagonista de neuroquinina Kisspeptina; Kiss1R/GPR54: Es el receptor específico de kisspeptina.

1.6.2 Receptores NK 1

La sustancia P (SP) es el principal ligando endógeno para el receptor NK1R, que se encuentra ampliamente en todo el cuerpo y tradicionalmente se ha relacionado con la transmisión del dolor. En diferentes especies, incluyendo ratones y humanos, la administración de agonistas selectivos de SP/NK1

aumenta la liberación de gonadotropinas; sin embargo, en ratones que carecen del receptor de kisspeptina, esto no sucede, lo que sugiere que en estos animales la regulación se realiza principalmente a través de ese receptor ⁵.

La expresión del gen *Tac1*, que codifica SP y NKA, en neuronas del núcleo arqueado de los roedores, donde se encuentra parcialmente junto a *Kiss1*, disminuye tras el tratamiento con estrógenos. Además, en el núcleo infundibular humano, también se observa la coexpresión de SP con kisspeptina y NKB, y en mujeres posmenopáusicas se ha detectado un aumento en el tamaño de las neuronas que contienen SP. Aún no se sabe si la SP/NK1R está presente en el área preóptica media. El sistema SP/NK1 también está vinculado a la regulación periférica de la disipación de calor y a su manifestación patológica, los sofocos. Los sofocos, característicos del síndrome carcinoide, son mediados por taquicininas y pueden ser replicados mediante la infusión de SP, ya que las terminaciones nerviosas que contienen SP controlan el tono vasomotor local. Por ello, bloquear NK1R podría ser una estrategia para tratar los síntomas vasomotores de la menopausia, ya que reduciría la actividad de las neuronas sensibles al calor en el hipotálamo y disminuiría la vasodilatación periférica. Además, los antagonistas específicos de NK1R han mostrado eficacia en ensayos de fase II para mejorar el estado de ánimo y el insomnio primario, por lo que un compuesto con estas propiedades podría tener potencial para aliviar el sueño y otros síntomas relacionados con la menopausia, además de los sofocos ⁵.

2. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es evaluar la eficacia, la seguridad y la mejoras en cuanto a calidad de vida que proporcionan los fármacos antagonistas de los receptores de neuroquinina en mujeres posmenopáusicas con síntomas vasculares moderados/graves.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda acerca de la menopausia y los elementos vinculados con la fisiología, síntomas y tratamientos actuales, con el objetivo de adquirir una visión general y establecer un marco contextual. Para la búsqueda más concreta, se empleó el Thesaurus de Ejes de Temas Médicos (MeSH), con los descriptores "neurokinin", "antagonist" y "vasomotor", conectores booleanos para refinar la búsqueda y se aplicaron los filtros: "clinical trial" y "randomized controlled trial". Las bases de datos empleadas en las búsquedas fueron EMBASE y MEDLINE (a través de PubMed).

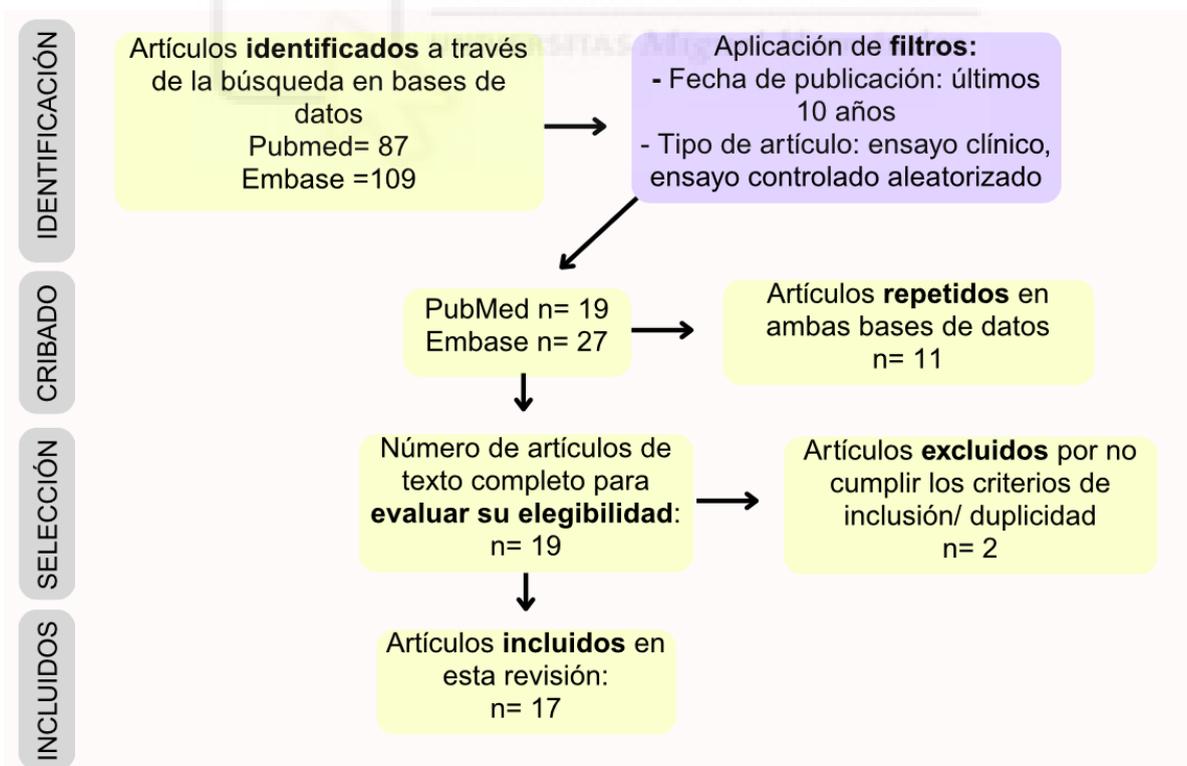


Figura 2: Diagrama de flujo, muestra cómo se han seleccionado los artículos relevantes

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 17 artículos que se incluyen, los cuales todos cumplen el criterio de ser ensayos clínicos, se comparan diferentes dosis de fezolinetant (Tabla 2) y elinzanetant administradas por vía oral a comparación de la administración de placebo, para disminuir la gravedad de los síntomas moderados/graves de los SVM de la menopausia, comparación con otros fármacos, mejoras en la calidad de vida de las mujeres tratadas con dicha terapia, y la seguridad y eficacia en grupos de mujeres de características específicas. El rango de edad estudiado en 16 de los ensayos fueron mujeres de entre 40 y 65 años que habían alcanzado la menopausia y padecían VMS de moderado a grave. Se describió a las "posmenopáusicas" como aquellas que experimentaron amenorrea espontánea durante ≥ 12 meses y una hormona folículo estimulante (FSH) superior a 40 UI/L, o que sufrieron una ooforectomía bilateral ≥ 6 semanas antes de la visita de selección (ya sea con o sin histerectomía)^{15,16,17,18,19,20,21,22,26,24,25,26,28,29,30,31}. Sólo un estudio se realizó en mujeres ovulatorias sanas de 18 a 45 años, con ciclos menstruales mensuales regulares²⁷.

Las participantes debían estar en buena salud, sin hallazgos relevantes en mamografías recientes y citologías cervicales normales y con un índice de masa corporal entre 18 y 38 kg/m². Debían estar dispuestas a someterse a una ecografía transvaginal para evaluar útero y ovarios, y realizarse una biopsia endometrial al inicio del estudio y al final. Se excluyeron aquellas con alergias graves, antecedentes de abuso de drogas o alcohol, tumores malignos, hiperplasia endometrial, sangrado inexplicado, convulsiones, intentos de suicidio recientes u otras enfermedades que pudieran afectar los resultados o el metabolismo del medicamento. También se descartaron quienes tenían hipertensión no controlada, enfermedad renal activa/ictericia, incremento de las enzimas renales e insuficiencia renal. Además, durante los estudios no podían emplear fármacos hormonales, tales como la terapia hormonal sustitutiva, anticonceptivos hormonales ni otros tratamientos no farmacológicos para el alivio de dichos síntomas. Tampoco podían estar siendo tratadas con fármacos que pudieran interferir en la aparición de

sofocos como los ISRS, ISRN, antidepresivos tricíclicos, hipnóticos o sedantes. Se excluyó a aquellas que tomaban inhibidores potentes o moderados del CYP1A2 ¹⁵⁻³¹.

En uno de los ensayos se caracterizó a los fumadores como aquellos que habían consumido ≥ 10 cigarrillos diarios durante los 4 meses previos a la selección, presentando niveles de cotinina de 1000 ng/mL o superiores durante la selección y al momento de ingresar a la unidad clínica. Se instruyó a los fumadores a mantener su hábito de fumar en las zonas establecidas como habitualmente durante el estudio. Se estableció que los no fumadores eran aquellos que no habían fumado durante los 6 meses previos a la selección y poseían niveles de cotinina inferiores a 200 ng/mL durante la selección y al llegar a la unidad clínica ²⁵.

4.1 Fezolinetant

Fezolinetant (ESN364), un antagonista oral no hormonal del receptor de neuroquinina 3 (NK3) que regula la actividad neuronal de KNDy, para tratar los SVM moderados/graves relacionados con la menopausia. Fezolinetant impide la señalización de NKB de manera selectiva y reversible, lo que disminuye la frecuencia del pulso de GnRH en sintonía con una reducción de la actividad de las neuronas KNDy ¹⁵.

Fezolinetant representa una innovadora alternativa de tratamiento no hormonal, que en mayo de 2023, a dosis de 45 mg, obtuvo la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para tratar los SVM de moderados a severos debido a la menopausia, así como de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en diciembre ¹⁷⁻¹⁹.

Hasta la fecha, una vez aprobado y autorizado, se han realizado investigaciones en poblaciones específicas ^{22,31}, como mujeres con condiciones médicas particulares^{21,24}, así como estudios en combinación con otros medicamentos ²⁵. Estos estudios han sido fundamentales para evaluar la eficacia, seguridad y posibles interacciones del fármaco en distintos grupos de pacientes, permitiendo una mejor comprensión de su perfil terapéutico en situaciones particulares y en escenarios clínicos diversos.

ESTUDIO	DISEÑO	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	PROPÓSITOS
Depypere H, 2019 ¹⁵	Fase 2a, doble ciego, aleatorio	Grupo fezolinetant: 90 mg 2 veces al día Grupo control: placebo 2 veces al día	12 semanas	Valorar el impacto de fezolinetant en la severidad y regularidad de SVM (primer ensayo piloto)
Fraser GL, 2020 ¹⁶	Fase 2b, doble ciego, aleatorio, diferentes rangos de dosis	Grupo fezolinetant 1: 15, 30, 60 o mg BID Grupo fezolinetant 2: 30, 60 o 120 mg QD Grupo control: placebo BID	12 semanas	Cambio en el promedio, la frecuencia y la gravedad de los sofocos moderados o graves desde el inicio del estudio hasta la semana 4 y hasta la semana 12, en diferentes regímenes de dosis
Lederman S, 2023 ¹⁷	doble ciego, aleatorizado	Grupo fezolinetant: 30 mg o 45 mg 1 vez al día Grupo control: placebo 1 vez al día (estratificadas según el hábito de fumar)	12 semanas (extensión de seguimiento de 40 semanas)	Variación en la frecuencia y gravedad de los sofocos moderados a severos desde el inicio hasta las semanas 4 y 12, puntuación del cuestionario PROMIS SD SF 8b**y cuestionario MENQOL ***
Johnson KA, 2023 ¹⁸				
Neal-Perry G, 2023 ¹⁹	Fase 3, doble ciego, aleatorio		52 semanas	Evaluar la seguridad a largo plazo, incluyendo aspectos relacionados con la salud ósea y endometrial.

Iwai M, 2025 ²⁵	Estudio in vitro, fase 1	Fumadoras y no fumadoras recibieron las siguientes dosis:* Día 1: 30 mg fezolinetant Día 3: 50 mg fluvoxamina QD Día 4: 50 mg fluvoxamina BID Día 5: 50 mg fluvoxamina BID Día 6: 50 mg fluvoxamina BID Día 7: 50 mg fluvoxamina BID + 30 mg fezolinetant Día 8: 50 mg fluvoxamina BID Día 9: 50 mg fluvoxamina BID Día 10: 50 mg fluvoxamina QD	10 días	Impacto clínico de la inhibición e inducción de CYP1A2 en la farmacocinética de fezolinetant
Schaudig K, 2024 ²¹	Fase 3b, aleatorio, doble ciego	Grupo fezolinetant: 45 mg 1 vez al día Grupo control: placebo 1 vez al día	24 semanas	En mujeres no aptas para la terapia hormonal sustitutiva
Santoro N, 2024 ²²	Primeras 12 semanas doble ciego, aleatorio Periodo de extensión: doble ciego no controlado	Hasta semana 12: Fezolinetant 30 mg o 45 mg aleatorio Grupo control: placebo Semana 12-52: Fezolinetant 30 mg o 45 mg El grupo control fue asignado a 30 mg o 45 mg fezolinetant	12 semanas (extensión de seguimiento de 40 semanas)	Evaluar la efectividad del fezolinetant de acuerdo a factores intrínsecos y extrínsecos

Yu Q, 2024 ³¹	Fase 3, un solo brazo, abierto.	Fezolinetant 30 mg una vez al día	52 semanas	Evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo en mujeres chinas con SVM asociados a la menopausia
Shapiro C M M, 2025 ²⁶	Fase 3b, aleatorizado, doble ciego	Grupo fezolinetant: 45 mg 1 vez al día Grupo control: placebo 1 vez al día	24 semanas	Informar sobre los resultados de calidad de vida informados por las pacientes, mediante los siguientes cuestionarios: PROMIS SD SF 8b, ****PGI-S/ PGI-C SD, MENQOL, ****PGI-C SVM, *****WPAI-SVM, *****EQ-5D-5L y *****PHQ-4

Tabla 2: Características de los estudios en los que se evaluaron dosis de fezolinetant. BID: dos veces al día QD: fármaco 1 vez al día (por la mañana), complementado con placebo (por la noche) para preservar el ciego. * La fluvoxamina sola se administra en condiciones estandarizadas de alimentación, fezolinetant en ayunas (seguida de una muestra de sangre farmacocinética).**PROMIS SD SF 8b evalúa trastornos del sueño***Calidad de Vida Específica de la Menopausia **** Alteración del sueño notificada por el paciente (Impresión Global del Paciente sobre la Gravedad/Cambio en la Alteración del Sueño) ***** Impresión Global del Paciente sobre el Cambio en los Síntomas Vasomotores ***** Cuestionario de Productividad Laboral y Deterioro de la Actividad específico para los SVM ***** Calidad de Vida Europea en 5 Dimensiones, Versión de 5 Niveles ***** Cuestionario de Salud del Paciente para Ansiedad y Depresión.

Sin embargo, a pesar de estos avances, aún no se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase 4, también conocidos como estudios de farmacovigilancia. Estos estudios son esenciales para monitorizar de manera continua la seguridad del medicamento en la población general tras su aprobación, identificando posibles efectos adversos raros o a largo plazo que no pudieron detectarse en las fases previas de investigación. La realización de estos estudios de fase 4 es un paso crucial para garantizar la seguridad y la eficacia del medicamento en su uso cotidiano, y para ofrecer una mayor confianza tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes. Por lo tanto, la fase de farmacovigilancia aún está pendiente, y su desarrollo será fundamental para consolidar el perfil de seguridad del fezolinetant en el futuro cercano.

4.1.2 Perfil de eficacia y seguridad

En el primer ensayo piloto clínico del antagonista de NK3, se expuso el perfil de eficacia y seguridad de fezolinetant. Los datos que se recopilaron en la decimosegunda semana del estudio, fueron que las mujeres que consumieron placebo experimentaron un promedio de 39,0 episodios por semana, en contraste con las que consumieron fezolinetant que sólo experimentaron 5,7. Esto implica una disminución del 93 % en los sofocos con el fármaco, frente a una disminución del 46 % con el placebo. Respecto a la puntuación media diaria de VMS moderados/graves, se registró un valor de 13,5 con placebo y de 1,7 con fezolinetant, lo que equivale a cinco episodios menos de VMS moderados/graves diariamente. El uso de fezolinetant demostró un avance en comparación con el valor inicial en términos de calidad del sueño, interferencia diaria general, síntomas climatéricos y función durante las semanas ¹⁵.

El número total de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fue mayor en el grupo placebo en comparación con el grupo fezolinetant, y no se reportaron efectos secundarios graves relacionados con el fármaco. Los efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento fueron trastornos gastrointestinales. Estos síntomas podrían estar relacionados con que los receptores NK 3 también se expresan en el sistema digestivo. No obstante, los

efectos adversos asociados a la hemorragia vaginal, habituales en la terapia de sustitución hormonal, fueron menos habituales con fezolinetant en comparación con el placebo. Solo un 4,7% de los participantes en el grupo de fezolinetant dejó de tomar el tratamiento por efectos secundarios asociados, tales como altos niveles de enzimas hepáticas (AST y ALT). Estos incrementos fueron modestos, efímeros y no se consideraron de relevancia clínica ¹⁵.

En el posterior estudio de fase 2b se valoraron diferentes dosis y regímenes de fármaco. Al comienzo, las candidatas mostraron una media de 9 a 11 SVM moderados/graves diariamente. Durante las semanas 4 y 12 para todos los grupos de dosis de fezolinetant, la frecuencia disminuyó en más de dos SVM moderados/graves diarios en comparación con placebo, a excepción de 15 mg dos veces al día. Fezolinetant disminuyó los SVM moderados/graves entre un 62% y un 81% en la semana 4, en función de la dosis, en contraste con una disminución del alrededor del 39% con placebo; en la semana 12, los SVM moderados/graves se disminuyeron entre un 74% y un 87 % con fezolinetant, en comparación con un 55% con placebo; en la semana 12, disminuyeron entre un 74 % y un 87 % con placebo ¹⁶.

La mayoría de las participantes (entre el 81% y 95%) lograron reducir al menos un 50% la frecuencia de los sofocos durante el tratamiento, en comparación con el 59% en el grupo placebo. Además, las participantes que tomaron fezolinetant tenían entre 3,2 y 12,7 veces más probabilidades de lograr esa reducción del 50% en los sofocos. Los resultados fueron similares cuando se analizaron todos los sofocos, sin importar su intensidad. En la semana 4, todas las dosis de fezolinetant redujeron significativamente los sofocos en comparación con placebo, y en la semana 12, la mayoría de las dosis también mostraron mejoras, aunque las dosis más bajas (15 mg dos veces al día y 30 mg una vez al día) tuvieron menos impacto en algunas medidas. En general, fezolinetant fue efectivo para disminuir tanto la frecuencia como la gravedad de los sofocos durante el tratamiento ¹⁶.

Las frecuencias de sucesos adversos asociados al tratamiento (EA) fueron parecidas en los grupos de tratamiento, sin evidencia de un impacto de la dosis. Las EA más frecuentes incluyeron náuseas, diarrea, cansancio,

infecciones urinarias, infecciones del sistema respiratorio superior, sinusitis, cefalea y tos. Se detectó un EA severo, caracterizado por carcinoma escamocelular cutáneo, en una mujer que recibía fezolinetant 60 mg una vez al día y mostraba una lesión en la piel antes de ser incluida en la investigación; sin embargo, este EA no se relaciona con el tratamiento ¹⁶.

En este estudio se expandieron los hallazgos previos al evidenciar que el fezolinetant no se relaciona con un incremento en el grosor del revestimiento endometrial ni con hiperplasia endometrial, algo que se ha reportado en el uso de estrógenos sin oposición en tratamientos hormonales para los síntomas vasomotores de la menopausia. Por ello, el fezolinetant, como un medicamento innovador, no hormonal y que actúa a nivel central, hasta este momento representaba una alternativa para las mujeres que buscan tratamiento para los síntomas vasomotores pero que tienen contraindicaciones o preocupaciones respecto al uso de productos hormonales. A pesar de ello, se consideró necesaria una evaluación adicional del fezolinetant en ensayos clínicos de fase 3, más amplios y de mayor duración, con el fin de definir con mayor precisión su perfil de eficacia y seguridad ¹⁶.

Los dos estudios de fase 3, SKYLIGHT 1 ¹⁷ y SKYLIGHT 2 ¹⁸, fueron fundamentales para la investigación del fármaco, ambos niveles de fezolinetant (30 mg y 45 mg) redujeron significativamente la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores moderados a graves en las semanas 4 y 12, en comparación con el placebo. Aunque las mejoras en los trastornos del sueño no fueron estadísticamente significativas, más participantes en los grupos de fezolinetant reportaron cambios positivos en la percepción del sueño y menos problemas graves relacionados con él. La calidad de vida medida por MENQOL también mejoró significativamente con ambas dosis. Durante una extensión de tratamiento de 40 semanas, los efectos positivos persistieron, demostrando la eficacia sostenida del fezolinetant. En conjunto, los resultados demuestran que el fezolinetant, especialmente a 45 mg, es efectivo para reducir la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores en mujeres menopáusicas.

En las tablas 3 y 4 se muestran los resultados obtenidos en los estudios, desde el inicio hasta las semanas 4 y 12 tanto en la frecuencia como en la gravedad de los SVM moderados/graves cada 24h.

Parámetro	SKYLIGHT 1 ¹⁷		SKYLIGHT 2 ¹⁸	
	Fezolinetant 45mg	Placebo	Fezolinetant 45mg	Placebo
Inicio				
Frecuencia media de SVM diarios en 24h	10,44	10,51	11,79	11,59
Cambio desde el inicio hasta la semana 4				
Reducción de la frecuencia de SVM	-5,39	-3,32	-6,26	-3,72
Cambio porcentual medio	50,63%	30,46%	55,16%	33,60%
Diferencia vs placebo	-2,07	-	-2,55	-
Cambio desde el inicio hasta la semana 12				
Reducción de la frecuencia de SVM	-6,44	-3,9	-7,5	-4,97
Cambio porcentual medio	61,35%	34,97%	64,27%	45,35%
Diferencia vs placebo	-2,55	-	-2,53	-

Tabla 3: Media al inicio y cambio desde el inicio hasta las semanas 4 y 12 para la frecuencia media de los SVM de moderados a graves cada 24 horas.

Parámetro	SKYLIGHT 1 ¹⁷		SKYLIGHT 2 ¹⁸	
	Fezolinetant 45mg	Placebo	Fezolinetant 45mg	Placebo
Inicio				
Media (DE)	2,4	2,43	2,41	2,41
Cambio desde el inicio hasta la semana 4				

Media (DE)	-0,46	-0,27	-0,61	-0,32
Diferencia vs placebo	-0,19	-	-0,29	-
Cambio desde el inicio hasta la semana 12				
Media (DE)	-0,57	-0,37	-0,77	-0,48
Diferencia vs placebo	-0,20	-	-0,29	-

Tabla 4: Media al inicio y cambio desde el inicio hasta las semanas 4 y 12 para la gravedad media de los SVM de moderados a graves cada 24 horas.

En SKYLIGHT 4 ¹⁹ se evalúa la seguridad a largo plazo, incluyendo aspectos relacionados con la salud ósea y endometrial. La incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza (8,8% en el grupo de fezolinetant frente a 9,2% en el grupo placebo) y COVID-19 (5,7% vs 6,2%), presentándose de manera comparable en todos los grupos. En orden de prevalencia, se encuentran infecciones del tracto urinario (3,9% en fezolinetant frente a 3,0% en placebo), dolor lumbar (3,7% vs 2,1%), diarrea (3,7% vs 2,6%), dolor en las articulaciones (3,3% vs 3,8%), náuseas (3,0% vs 2,5%) e insomnio (3,0% vs 1,8%).

En ninguno de los casos del grupo de placebo se detectó hiperplasia endometrial; en el grupo de fezolinetant de 30 mg, ningún participante (0 de 210), y en el grupo de 45 mg, solo uno de 203 presentó esta condición. La malignidad endometrial fue reportada en cero participantes del grupo de placebo (0%), en uno de 210 del grupo de fezolinetant de 30 mg y en ninguno de los 203 del grupo de 45 mg, lo que representa un porcentaje del 0% y 1,5%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial medido mediante ecografía transvaginal a lo largo de un año entre las participantes que recibieron fezolinetant y las que tomaron placebo. La incidencia de fracturas óseas fue baja y similar en todos los grupos. Los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) y en la puntuación del hueso trabecular en cadera y columna vertebral fueron consistentes entre los participantes tratados con placebo y con fezolinetant ¹⁹.

Se detectaron elevaciones de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) sérica y de aspartato aminotransferasa (AST) sérica superiores a tres veces el límite superior normal (LSN) en un pequeño porcentaje de participantes: seis (1,0%) en el grupo placebo, ocho (1,4%) en el grupo que recibió 30 mg de fezolinetant y doce (2,0%) en el grupo que recibió 45 mg. Sin embargo,, no se registraron casos compatibles con la ley de Hy, lo que implica que no se observaron lesiones hepáticas graves caracterizadas por ALT o AST elevados más de tres veces el LSN y bilirrubina total más de dos veces el LSN, sin aumento de la fosfatasa alcalina ni otra causa aparente. La mayoría de los incrementos en estas enzimas fueron asintomáticos, aislados, intermitentes o transitorios, y en la mayoría de los casos volvieron a los niveles iniciales durante el tratamiento o poco después de su suspensión. Sin embargo, en mujeres tratadas con fezolinetant se observaron casos graves con aumento de bilirrubina total y síntomas indicativos de daño hepático. En general, los valores elevados en las pruebas de función hepática (PFH) y los síntomas asociados fueron reversibles al suspender el tratamiento. Por ello, se recomienda realizar PFH antes de iniciar el tratamiento con fezolinetant; este no debe comenzar si ALT o AST son $\geq 2 \times$ LSN o si la bilirrubina total es elevada (por ejemplo, $\geq 2 \times$ LSN). Además, las PFH deben realizarse mensualmente durante los primeros tres meses del tratamiento y posteriormente según criterio clínico, así como cuando aparezcan síntomas indicativos de daño hepático¹⁹. La AEMPS ha emitido recientemente recomendaciones para prevenir daño al hígado, tras haber reportado una serie de casos de pacientes con enzimas hepáticas que superan en 10 veces el límite máximo permitido, junto con incrementos en la bilirrubina y/o en la fosfatasa alcalina, y que se asocian a signos o síntomas como fatiga, prurito, ictericia, falta de apetito o dolor abdominal. El Comité Europeo de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), dicta que es necesario llevar a cabo un control hepático antes de comenzar el tratamiento, durante los tres primeros meses de tratamiento y seguir los criterios clínicos, incluyendo más análisis y/o interrupción del tratamiento si se requiere ³².

De la combinación de los hallazgos de seguridad de los tres ensayos clínicos SKYLIGHT se puede inferir que el fezolinetant es un medicamento bien tolerado. Los efectos secundarios más habituales incluyen cefalea y trastornos gastrointestinales de intensidad leve o moderada, sin efectos secundarios relevantes en la seguridad endometrial, hepática y ósea a través de la aplicación de fezolinetant ^{19, 20}.

Se estudió la dosis de 45 mg en aquellas mujeres no aptas para la terapia hormonal, puesto que está prohibida en las que poseen historial de cáncer de mama, cáncer de útero, enfermedad hepática activa o alteraciones tromboembólicas. Los hallazgos obtenidos se mostraron en concordancia con el perfil de seguridad ya conocido para fezolinetant ^{21, 24}.

Múltiples investigaciones han indicado que varios elementos internos y externos pueden influir en la prevalencia y gravedad de los VMS, entre ellos la raza, la etnia, el tamaño corporal y el uso de tabaco. Teniendo en cuenta que diversos factores influyen en la frecuencia y gravedad de los SVM, es vital determinar la eficacia de las posibles terapias para los SVM en personas con diferentes rasgos y antecedentes demográficos ²².

A pesar de que se consiguió una extensa variedad de datos revolucionarios en este análisis intrínseco/extrínseco, hay restricciones en los estudios que se han llevado a cabo, debido a que el periodo de tiempo estudiado fue de poca duración. No se detecta que ninguno de los elementos intrínsecos o extrínsecos estudiados disminuya significativamente la respuesta al fezolinetant, ni en las dosis de 30 ni 45 mg. Este descubrimiento sugiere que el fezolinetant podría ser considerado un tratamiento efectivo para los SVM de moderados a severos en individuos con variadas características fenotípicas y de estilo de vida que pueden influir en la frecuencia y severidad de los SVM ²².

Por otra parte, MONGLIGHT, realizado en Asia Oriental, mostró resultados ambiguos respecto a la efectividad del tratamiento para los síntomas vasomotores. Sin embargo, también confirmó la seguridad del tratamiento, lo que intensifica la demanda de más ensayos clínicos para confirmar su efectividad en diferentes grupos de población ³¹.

Una investigación in vitro con enzimas recombinantes del citocromo P450 (CYP) humano y microsomas hepáticos humanos evidenció que el fezolinetant se transforma a su metabolito principal, ES259564, principalmente por medio de CYP1A2, con aportes menores de CYP2C9 y CYP2C19 (se considera farmacológicamente inactivo porque es alrededor de 20 veces menos eficaz en el receptor NK3 que el fezolinetant) ²⁵. Se estudió el impacto de la administración simultánea de fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2, en la farmacocinética de una sola dosis oral de 30 mg de fezolinetant en mujeres en etapa de posmenopáusia saludables. Adicionalmente, la investigación analizó el impacto del tabaquismo, un inductor del CYP1A2, en la farmacocinética de fezolinetant y ES259564, tanto con como sin la administración simultánea de fluvoxamina. El aumento de la incidencia de EAET después de la administración simultánea de fezolinetant y fluvoxamina fue mínimo en comparación con el aumento de EAET después de la administración de fezolinetant únicamente. El uso simultáneo de fezolinetant junto con fluvoxamina provocó un incremento de cerca de 9 veces en la exposición total al fezolinetant. Considerando que el metabolito principal ES259564 se formó mayoritariamente por CYP1A2 y se eliminó a través de la excreción urinaria, la velocidad de formación se vio alterada por la inhibición e inducción de CYP1A2, aunque su eliminación no sufrió ninguna alteración ²⁵.

A pesar de la inducción del CYP1A2 por el tabaquismo, el impacto inhibitorio de la fluvoxamina en CYP1A2 fue parecido entre individuos que fumaban y no fumaban. No solo el CYP1A2 es inhibido por la fluvoxamina, sino también todas las enzimas CYP capaces de metabolizar fezolinetant (CYP2C9 y CYP2C19). El incremento observado en la exposición total a fezolinetant podría indicar la inhibición de diversas vías metabólicas por la fluvoxamina ²⁵.

La exposición a fezolinetant se redujo en fumadores en comparación con no fumadores. Cuando se administró fezolinetant únicamente a individuos que fumaban, la exposición total a fezolinetant fue cerca de la mitad de la exposición en individuos que no fumaban, lo que se atribuye a la inducción de CYP1A2 debido al consumo de tabaco. Cuando se combinó fezolinetant con fluvoxamina, se notaron reducciones parecidas tanto en individuos que

fumaban como en aquellos que no fumaban, lo que indica un efecto inhibitorio parecido de la fluvoxamina en ambos grupos. Por tanto, debido a la magnitud del aumento de la exposición con un inhibidor potente del CYP1A2, el uso de inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicado con fezolinetant ²⁵.

Asimismo, se ha reportado que la inducibilidad del CYP1A2 muestra una considerable variabilidad entre individuos. El CYP1A2 muestra polimorfismos genéticos que pueden influir en la inducibilidad, manifestándose con variadas frecuencias en distintas razas. Esto se relaciona con el hecho de que las mujeres que se reconocen como de raza negra parecen sufrir SVM por un periodo más extenso, tal como lo evidencian los investigadores de SWAN, quienes reportaron que las mujeres de raza negra experimentaron SVM en promedio por más de 10 años, en contraste con apenas 6,5 años para las mujeres blancas. Las investigaciones sobre polimorfismo genético han evidenciado que las personas de raza negra o africana exhiben rasgos distintivos CYP2C19 y CYP2D6 alelos en comparación con sus similares blancos. De igual manera, los ISRS son metabolizados principalmente por estas enzimas, por lo que es posible que la raza de la persona también influya en la efectividad de estos medicamentos. Estos descubrimientos se suman a la necesidad de tratamiento no cubierta en individuos de raza negra con SVM incómodos, y el fezolinetant podría ser una opción de tratamiento efectiva en este grupo de población ²⁵.

También es importante estudiar cómo afecta a las mujeres a nivel psicológico y social las terapias para el manejo de los síntomas. Por ello, DAYLIGHT analiza los factores de calidad de vida asociados a la menopausia. Las personas que recibieron fezolinetant experimentaron mejoras en el trastorno del sueño evaluado por las escalas PGI-S SD y PGI-C SD, así como en la puntuación total de PROMIS SD SF 8b. Además, reportaron mejoras en los cuatro dominios de los síntomas menopáusicos evaluados por MENQOL, destacando principalmente en el dominio vasomotor, pero también en los dominios físicos, psicosociales y sexuales. Adicionalmente, se encontró una correlación entre el fezolinetant y mejoras en la productividad y actividad

laboral vinculadas a los SVM, que incluyen una disminución de la actividad, pérdida global de productividad y presentismo (WPAI-SVM), además de depresión, evaluada con el PHQ-4. Se ha comprobado que la escala MENQOL es la más apropiada para recoger las vivencias de las mujeres con SVM vinculados a la etapa menopáusica. Estos hallazgos concuerdan con los datos primarios de la investigación DAYLIGHT, los cuales indican que fezolinetant 45 mg resultó efectivo y bien tolerado como tratamiento para los SVM de moderados a severos en mujeres que se consideraban no aptas para la TH. Estos hallazgos corroboran la eficacia de fezolinetant para disminuir no solo la frecuencia y severidad de los SVM vinculados a la menopausia, sino también los impactos relacionados con la calidad de vida que estos pueden provocar ²⁶.

4.2 Elinzanetant

Por otra parte, elinzanetant es un poderoso inhibidor de los receptores NK1 y NK3 que ha sido estudiado en ensayos para los SVM menopáusicos, evidenciando un comienzo rápido y una efectividad dosis-dependiente en la reducción de los SVM, así como en estudios que demuestran que antagonistas específicos de NK1R son eficaces en el estado de ánimo y el insomnio primario. En contraposición, estos medicamentos, al ser un método no hormonal, no tratan otros factores relevantes de la salud posmenopáusica como la sequedad vaginal, la dispareunia y la disminución de la densidad ósea. No obstante, la falta de hormonas brinda el beneficio de no implicar el peligro de estimulación endometrial, que puede provocar sangrado vaginal irregular e hiperplasia/malignidad endometrial ^{5,28}.

En consonancia con que la secreción de GnRH está modulada por neuronas hipotalámicas KNDy, se ha demostrado que los antagonistas del receptor NK 3 reducen la pulsatilidad de la GnRH y los niveles de gonadotropinas y estradiol en mujeres. Además, se ha demostrado que la sustancia P que actúa en el receptor NK1 estimula la actividad neuronal de la GnRH y la liberación de la hormona luteinizante (LH) en humanos, así como mediante el antagonismo selectivo del receptor NK1R en ratones. Por lo tanto, el antagonismo del receptor NK1R también puede conducir a una disminución

de los niveles de gonadotropinas y estradiol. La supresión del eje reproductivo en mujeres saludables causada por el antagonismo del receptor NK1,3 con elinzanetant, depende de la dosis, en concreto, la dosis de 120 mg disminuyó el estradiol a niveles potencialmente óptimos para los fibromas uterinos (FI) y la endometriosis (EM) ²⁷.

De esta manera, este nuevo fármaco también se presenta como una terapia novedosa para manipular los niveles de hormonas reproductivas en mujeres con alteraciones de origen hormonal como FI y EM, ya que las terapias actuales para estas patologías (agonistas de GnRH de acción prolongada o antagonistas de GnRH) causan niveles de estradiol post menopáusicos con los consiguientes sofocos y pérdida ósea. Una terapia ideal reduciría las concentraciones de estradiol de una manera más “selectiva” para reducir el impulso hormonal al endometrio y al miometrio, pero no a los niveles que causan las consecuencias adversas de los tratamientos actuales ²⁷.

Por lo tanto, elinzanetant posee un enorme potencial para tratar los síntomas de la menopausia y otras afecciones vinculadas a la salud reproductiva, y su evolución es muy alentadora ya que satisface una demanda significativa y todavía no cubierta ²⁷⁻³⁰

En la tabla 5 se muestran los estudios que evaluaron dosis de elinzanetant.

ESTUDIO	DISEÑO	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	PROPÓSITOS
Pawsey S, 2021 ²⁷	Fase 1, simple ciego, aleatorio	Ciclo 1: nada Ciclo 2: - Grupo elinzanetant: 40 mg, 80 mg o 120 mg 1 vez al día - Grupo control: placebo 1 vez al día	2 ciclos menstruales	Efectos de elinzanetant en niveles de hormonas reproductivas en mujeres sanas.
Trower M, 2020 ²⁸	Fase 2a, doble ciego, aleatorio	Grupo elinzanetant: 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg 1 vez al día Grupo control: placebo 1 vez al día	14 días	Valorar la farmacocinética y seguridad de varios niveles de dosis de elinzanetant (NT-814)
Simon JA, 2023 ²⁹	Fase 2b, doble ciego	2 primeras semanas todas reciben placebo, después: Grupo elinzanetant: 40 mg, 80 mg, 120 mg o 160 mg 1 vez al día Grupo control: placebo 1 vez al día	12 semanas	Examinar en profundidad la eficacia y seguridad, valorar la relación entre dosis y respuesta y explorar su efecto en los trastornos del sueño y la calidad de vida
Pinkerton JV, 2024 ³⁰	Fase 3, doble ciego, aleatorio	Grupo elinzanetant: 120 mg 26 semanas Grupo control: placebo 12 semanas + 14 semanas elinzanetant 120 mg	26 semanas	Efectividad, seguridad e impacto en trastornos del sueño, calidad de vida asociada a la menopausia y síntomas de depresión

Tabla 5: Características de los estudios en los que se evaluaron dosis de elinzanetant.

4.2.1 Perfil de eficacia y seguridad

En RELENT-1 ²⁸ se notificaron avances en todos los indicadores de eficacia (frecuencia y severidad de los SVM, frecuencia de despertares nocturnos a causa de sudores nocturnos) en todas las dosis. Se registró una correlación entre la dosis y la respuesta, con mejoras significativas en los grupos de 150 mg y 300 mg de NT-814, que evidenciaron una disminución del 84% y el 66% en la frecuencia de SVM de moderados/graves durante el día y una disminución del 81% y el 63% en los despertares nocturnos asociados con SVM respectivamente.

Como sucede con RELENT-1 y en investigaciones con antagonistas selectivos de NK3, en SWITCH-1 ²⁹ los síntomas también disminuyeron rápidamente y ocurrieron en la primera semana. El uso de 120 mg de elinzanetant resultó en mejoras en la frecuencia de los VMS durante las 4 y 12 semanas, con un avance notable únicamente en la semana 4 en el grupo de 160 mg. Los impactos de las dosis más bajas (40 mg y 80 mg) resultaron ser mínimos y no de relevancia estadística.

Por lo general, los avances se incrementaron durante las 12 semanas de tratamiento, volviendo al nivel inicial durante las 4 semanas de seguimiento post-tratamiento. Los SVM experimentaron una tendencia similar al disminuir la gravedad media semanal de moderados a graves. No obstante, las disminuciones únicamente fueron notables en comparación con el placebo para elinzanetant 160 mg durante la semana 12. El despertar del sueño, la calidad del sueño y la calidad de vida (según MenQoL-I) experimentaron un avance significativo con las dosis de 120 mg y 160 mg en ciertos momentos temporales, a pesar de que las modificaciones consideradas clínicamente relevantes fueron más constantes ²⁹.

Los problemas de salud más comunes relacionados con elinzanetant incluyen somnolencia, cefalea y diarrea. La prevalencia de eventos adversos fue parecida en los grupos placebo y de 50, 100 y 150 mg de elinzanetant ²⁸, siendo un poco más alta en el grupo de 300 mg. En SWITCH-1 no hay una correlación evidente con la dosis del medicamento ²⁹.

La principal inquietud de seguridad frente a estos medicamentos ha sido la toxicidad hepática, lo que condujo a la exigencia de pruebas específicas en el uso clínico habitual del fezolinetant, pese a que los ensayos de fase III no revelan signos de inquietud. Igualmente, elinzanetant tampoco ha demostrado evidencia de toxicidad para el hígado, pero los actuales ensayos de fase III son cruciales en este aspecto.

Gracias a reportes anteriores de incrementos en las enzimas hepáticas con ciertos antagonistas de NK-3R de mecanismo único, se supervisaron de cerca las enzimas hepáticas en SWITCH-1. Se observaron incrementos notables en las transaminasas en dos participantes que fueron tratados con elinzanetant, sin embargo, elinzanetant no se detectó en el plasma de estos participantes, lo que indica que ambos no cumplían con la medicación estudiada.

La dosis de 120 mg fue elegida para una evaluación adicional en el programa de ensayos clínicos de fase 3 OASIS, fundamentada en los hallazgos del ensayo SWITCH-1, que evidenció una eficacia clínicamente significativa en diversos síntomas asociados a la menopausia y proporcionó el perfil de beneficio-riesgo más positivo ³⁰.

El programa incluye tres investigaciones aleatorias, las investigaciones básicas OASIS 1 y 2 examinarán la efectividad y seguridad de elinzanetant (26 semanas) mientras que OASIS 3 evaluará la eficacia y seguridad a largo plazo (52 semanas). Los ensayos también explorarán el impacto de elinzanetant en los trastornos del sueño, la calidad de vida asociada a la menopausia y los síntomas de depresión. Un cuarto análisis, OASIS 4, evaluará la efectividad y la seguridad de elinzanetant en mujeres que sufren VMS provocados por terapia endocrina para el tratamiento o prevención del cáncer de mama. Este último mencionado se encuentra en fase de estudio ^{5,30}.

La investigación analiza el efecto de elinzanetant en tres síntomas muy molestos durante la menopausia: síndrome de vómitos, alteraciones del sueño y síntomas depresivos, además de su influencia en la calidad de vida asociada a la menopausia ³⁰.

Los criterios de eficacia principales se enfocan en las variaciones medias en la frecuencia de los sofocos (VMS) de intensidad moderada a alta desde el

comienzo hasta las semanas 4 y 12. Para ello, se emplean diarios electrónicos (HFDD), creados conforme a las recomendaciones del FDA y CHMP. En estos, los participantes anotan dos veces al día la cantidad y severidad de los VMS leves, moderados y severos, así como el número de despertares nocturnos asociados a estos episodios y su efecto en el descanso nocturno³⁰.

La clasificación de la gravedad de los VMS es:

- Leve: sensación de calor sin sudoración.
- Moderada: sensación de calor con sudoración que permite continuar con la actividad.
- Severa: sensación de calor con sudoración que interrumpe la actividad.

Se calcula un valor diario medio sumando la frecuencia y gravedad durante una semana. La validación cualitativa del diario respalda su uso para evaluar estos síntomas, mientras que investigaciones cuantitativas están en curso. Además, se evalúan otros aspectos como el sueño, síntomas depresivos y calidad de vida mediante los cuestionarios específicos: formulario breve 8b para trastornos del sueño, escala MENQOL e inventario de Depresión de Beck II³⁰.

OASIS ha llevado a cabo un considerable estudio y preparación para incluir las perspectivas de las mujeres en varios aspectos del diseño, la implementación y las valoraciones del estudio, siguiendo las pautas regulatorias para valorar la efectividad, seguridad y tolerabilidad de elinzanetant en mujeres con SVM moderados y severos relacionados con la menopausia. Esto ofrecerá datos exhaustivos para apoyar la toma de decisiones y simplificar la participación en los ensayos OASIS vigentes y ensayos clínicos futuros^{5,30}.

4.3 Discusión y perspectiva global

A lo largo de los años, la investigación sobre los antagonistas de NK3R ha avanzado considerablemente. Desde los primeros descubrimientos que relacionaron la expresión de neuroquinina B (NKB) en el hipotálamo con la menopausia, hasta los estudios que demostraron que la señalización del receptor NK 3 está involucrada en la regulación de la temperatura corporal, el

interés en este sistema neuroquímico ha ido en aumento. La evidencia acumulada en diferentes etapas del desarrollo ha permitido comprender mejor cómo la activación o bloqueo de este receptor puede influir en los síntomas vasomotores, como los sofocos ^{6,7}.

Finalmente, en 2023, tras estudios de 52 semanas, fezolinetant fue aprobado por la FDA para tratar sofocos moderados a intensos en la menopausia, confirmando su utilidad clínica a largo plazo. Actualmente, los datos clínicos indican que, si bien los antagonistas de NK3R ofrecen una opción prometedora, su uso requiere una monitorización cuidadosa debido a reacciones adversas, principalmente relacionadas con la función hepática, como aumentos asintomáticos de las transaminasas ²³.

El desarrollo de nuevos antagonistas, como elinzanetant, continúa mostrando resultados prometedores en estudios a corto plazo, aunque aún se requiere mayor evidencia para confirmar su eficacia y seguridad en diferentes poblaciones, incluyendo mujeres jóvenes, pacientes con terapia de privación hormonal y otras afecciones reproductivas como el síndrome de ovario poliquístico. La investigación en poblaciones asiáticas y en síntomas adicionales, como el estado de ánimo y el bienestar sexual, será fundamental para ampliar el uso clínico de estos fármacos ⁵.

Por lo tanto, a pesar de que los antagonistas de NK3R representan un avance importante en el tratamiento de los sofocos menopáusicos, con evidencia sólida de su eficacia a largo plazo, la seguridad y los posibles efectos adversos deben seguir siendo vigilados de cerca. La historia de su desarrollo refleja un proceso de descubrimiento y validación que ha llevado a una opción terapéutica efectiva y bien fundamentada, con potencial para explorar su utilidad en otras afecciones reproductivas. La continuidad en la investigación será esencial para consolidar su papel en la medicina personalizada y mejorar la calidad de vida de las mujeres durante la menopausia y en otras condiciones relacionadas.

5. CONCLUSIONES

- La importancia de tratar los síntomas vasomotores radica en que estos afectan significativamente la calidad de vida de las mujeres, causando molestias como sofocos y sudores nocturnos que interfieren con el sueño, la actividad diaria y el bienestar emocional.
- La problemática principal es que muchas mujeres no pueden o no desean usar terapias hormonales tradicionales, por lo que surge la necesidad de alternativas seguras y efectivas. Los antagonistas NK han emergido como opciones prometedoras, ya que actúan sobre el sistema nervioso central para reducir estos síntomas sin afectar la salud ósea ni el revestimiento endometrial.
- El fezolinetant ha demostrado ser eficaz para disminuir de manera significativa la frecuencia y gravedad de los sofocos en la menopausia con un perfil de seguridad favorable, además de mejorar aspectos relacionados con la calidad de vida.
- Elinzanetant ha mostrado una reducción rápida y dosis-dependiente de los síntomas vasomotores en estudios de fase 2 y 3, aunque aún requiere mayor evaluación en cuanto a su perfil de seguridad, particularmente en relación con la función hepática, para confirmar su uso a largo plazo.
- Estos medicamentos representan avances en el manejo de los síntomas vasomotores, ofreciendo alternativas no hormonales efectivas y seguras, pese a que es importante continuar con investigaciones de mayor duración para confirmar su perfil de seguridad a largo plazo y determinar las dosis óptimas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres Jiménez AP, Torres Rincón JM. Climaterio y menopausia. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex [Internet]. 2018 [citado el 17 de mayo de 2025];61(2):51–8.
2. Carter AE, Merriam S. Menopause. Med Clin North Am [Internet]. 2023;107(2):199–212.
3. Itriyeva K. The normal menstrual cycle. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. 2022;52(5):101183.
4. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007;92(8):3060–7.
5. Sassarini J, Anderson RA. Elinzanetant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. Expert Opin Investig Drugs [Internet]. 2024;33(1):19–26.
6. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. Peptides [Internet]. 2009;30(1):111–22.
7. Patel B, Koysombat K, Mills EG, Tsoutsouki J, Comninou AN, Abbara A, et al. The emerging therapeutic potential of kisspeptin and neurokinin B. Endocr Rev [Internet]. 2024;45(1):30–68.
8. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. Front Neuroendocrinol [Internet]. 2013;34(3):211–27.
9. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The menopause transition: Signs, symptoms, and management options. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2021;106(1):1–15.
10. Duralde ER, Sobel TH, Manson JE. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. BMJ [Internet]. 2023;382:e072612.

11. Menown SJ, Tello JA. Neurokinin 3 receptor antagonists compared with Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for non-hormonal treatment of menopausal hot flushes: A systematic qualitative review. *Adv Ther* [Internet]. 2021;38(10):5025–45.
12. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2022;81:8–21.
13. “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 2023;30(6):573–90.
14. Menown SJ, Tello JA. Neurokinin 3 receptor antagonists compared with Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for non-hormonal treatment of menopausal hot flushes: A systematic qualitative review. *Adv Ther* [Internet]. 2021;38(10):5025–45.
15. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: A phase 2a trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;104(12):5893–905.
16. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* [Internet]. 2020;27(4):382–92.
17. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet* [Internet]. 2023;401(10382):1091–102.
18. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: A phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023;108(8):1981–97.

19. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2023;141(4):737–47.
20. Kagan R, Cano A, Nappi RE, English ML, Mancuso S, Wu X, et al. Safety of fezolinetant for treatment of moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause: Pooled analysis of three randomized phase 3 studies. *Adv Ther* [Internet]. 2025;42(2):1147–64.
21. Schaudig K, Wang X, Bouchard C, Hirschberg AL, Cano A, Shapiro C M M, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2024;387:e079525.
22. Santoro N, Nappi RE, Neal-Perry G, English M, King DD, Yamaguchi Y, et al. Fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms due to menopause: effect of intrinsic and extrinsic factors in two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2). *Menopause* [Internet]. 2024;31(4):247–57.
23. Cano A, Nappi RE, Santoro N, Stute P, Blogg M, English ML, et al. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: Pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. *BJOG* [Internet]. 2024;131(9):1296–305.
24. Santoro N, Neal-Perry G, Stute P, Blogg M, Mancuso S, Morga A, et al. Fezolinetant effect on vasomotor symptoms due to menopause in women unsuitable for hormone therapy. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2025;41(2):375–84.
25. Iwai M, Nielsen J, Miyagawa M, Patton M, Bonate PL, Wang X, et al. In vitro evaluation of CYP-mediated metabolism of fezolinetant and pharmacokinetic interaction between fezolinetant and fluvoxamine in healthy postmenopausal smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2025;65(4):508–19.
26. Shapiro C M M, Wu X, Wang X, Miyazaki K, Morga A, Nappi RE, et al. Effect of fezolinetant on patient-reported quality-of-life outcomes: Data from a phase 3b study (DAYLIGHT) of the treatment of moderate to severe vasomotor

- symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy. *Maturitas* [Internet]. 2025;193(108159):108159.
27. Pawsey S, Mills EG, Ballantyne E, Donaldson K, Kerr M, Trower M, et al. Elinzanetant (NT-814), a neurokinin 1,3 receptor antagonist, reduces estradiol and progesterone in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;106(8):e3221–34.
28. Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial: A placebo-controlled, randomized trial. *Menopause* [Internet]. 2020;27(5):498–505.
29. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause* [Internet]. 2023;30(3):239–46.
30. Pinkerton JV, Simon J, Panay N, Seitz C, Parke S, Caetano C, et al. Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* [Internet]. 2024;31(6):522–9.
31. Yu Q, Ming F, Ma J, Cai Y, Wang L, Ren M, et al. Long-term safety of fezolinetant in Chinese women with vasomotor symptoms associated with menopause: the phase 3 open-label MOONLIGHT 3 clinical trial. *J Int Med Res* [Internet]. 2024;52(5):3000605241246624
32. Fezolinetant (▼Veoza): nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2024 [citado el 24 de mayo de 2025]