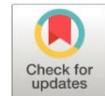


Nuevas terapias para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia

New therapies for the management of vasomotor symptoms in menopause

- ¹ Jeniffer Pamela Llumitasig Trujillo  <https://orcid.org/0009-0002-9179-7969>
Estudiante de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
jllumitasig9035@uta.edu.ec
- ² Verónica Elizabeth Padilla Vinueza  <https://orcid.org/0000-0001-6869-7738>
Médico Especialista de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador
ve.padilla@uta.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 16/05/2024

Revisado: 13/06/2024

Aceptado: 19/07/2024

Publicado: 20/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i3.3148>

Cítese: Llumitasig Trujillo, J. P., & Padilla Vinueza, V. E. (2024). Nuevas terapias para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia. *Anatomía Digital*, 7(3), 85-104. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i3.3148>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec



Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial - Compartir Igual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras**claves:**

Síntomas vasomotores, menopausia, sofocos, neuroquinina b, fezolinetant

Keywords:

Vasomotor symptoms, menopause, hot flashes, neurokinin b, fezolinetant.

Resumen

Introducción. La menopausia trae cambios físicos y psicológicos que pueden afectar las relaciones personales y familiares. Muchas mujeres no buscan ayuda médica debido a la falta de información, dificultades de acceso y preocupaciones sobre los efectos secundarios de las terapias hormonales. Los nuevos tratamientos no hormonales, como los antagonistas de la neuroquinina B, muestran promesas en aliviar eficazmente los síntomas vasomotores. **Objetivo.** Analizar el impacto de la menopausia en la vida de las mujeres, identificando las barreras que enfrentan para buscar ayuda médica y evaluar la efectividad de los tratamientos no hormonales recientes, como los antagonistas de la neuroquinina B, en la mejora de los síntomas vasomotores y la calidad de vida. **Metodología.** Esta revisión bibliográfica sirve como base para un estudio retrospectivo que evalúa críticamente la literatura seleccionada bajo diversos criterios. **Resultados.** Diversos estudios han investigado la eficacia de los antagonistas de la neuroquinina B, como el fezolinetant, en el tratamiento de los sofocos menopáusicos. La investigación ha demostrado que la vía de la neuroquinina B regula la secreción de GnRH y, por tanto, juega un papel crucial en el control de los sofocos. **Conclusión.** Durante décadas, la terapia hormonal ha sido eficaz para aliviar los síntomas de la menopausia, como los sofocos, aunque conlleva riesgos como el tromboembolismo venoso y el cáncer de endometrio. Esto ha llevado a la búsqueda de alternativas más seguras y efectivas, como los antagonistas de NK3R y la neuroquinina B, que se están evaluando en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad en comparación con la terapia hormonal tradicional. **Área de estudio general:** Medicina **Área de estudio específica:** Ginecología **Tipo de estudio:** Artículos originales

Abstract

Introduction. Menopause brings physical and psychological changes that can affect personal and family relationships. Many women do not seek medical help due to lack of information, access difficulties, and concerns about the side effects of hormonal therapies. New non-hormonal treatments, such as neurokinin B antagonists, show promise in effectively relieving vasomotor symptoms. **Objective.** To analyze the impact of menopause on women's lives, identifying the barriers they face in seeking medical

help and evaluating the effectiveness of recent non-hormonal treatments, such as neurokinin B antagonists, in improving vasomotor symptoms and quality of life. **Methodology.** This bibliographic review serves as the basis for a retrospective study that critically evaluates the selected literature under various criteria. **Results.** Several studies have investigated the effectiveness of neurokinin B antagonists, such as fezolinetant, in the treatment of menopausal hot flashes. Research has shown that the neurokinin B pathway regulates the secretion of GnRH and therefore plays a crucial role in the control of hot flashes. **Conclusion.** For decades, hormone therapy has been effective in relieving menopause symptoms such as hot flashes, although it carries risks such as venous thromboembolism and endometrial cancer. This has led to the search for safer and more effective alternatives, such as NK3R and neurokinin B antagonists, which are being evaluated in terms of efficacy, safety and tolerability compared to traditional hormone therapy.

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la menopausia natural o fisiológica como la "finalización permanente del ciclo menstrual, confirmada retrospectivamente tras un período continuo de 12 meses sin menstruación debido a causas no patológicas". La cual simboliza un momento en la secuencia de la vida de las mujeres y señala el término de su capacidad reproductiva como parte natural del proceso de envejecimiento biológico con un periodo de transición gradual que comienza con alteraciones en el ciclo menstrual y puede presentarse entre los 45 y los 55 años (1).

A nivel mundial de acuerdo con reportes de la OPS se estima que para el año 2030, más de mil millones de mujeres habrán alcanzado a los 50 años la etapa de la menopausia, siendo el 10% de la población global. Otra de las etapas conocida es la perimenopausia, se refiere al período que abarca desde la primera aparición de estos síntomas hasta un año después del último ciclo menstrual, continuando con la etapa postmenopáusica, estas fases pueden extenderse durante varios años y tener un impacto en la salud física, emocional, mental y social (2).

En Estados Unidos de acuerdo con datos obtenidos por el Registro de Envejecimiento, Menopausia y Sexualidad reveló que el 18 % de las mujeres que buscaron ayuda por

cuestiones relacionadas con la menopausia, la edad de asistencia a la búsqueda de ayuda fueron mujeres mayores a 60 años. De este grupo, un considerable 41,2 % informó de molestias significativas debido a los síntomas vasomotores (VMS). Las mujeres experimentaron síntomas vasomotores moderados a severos durante su séptima y octava década de vida. Siendo las más propensas las mujeres afroamericanas en relación con otros grupos. Además, se observó que el 10 % de las mujeres continuaba con sintomatología hasta 12 años después de su última menstruación (3).

En América Latina, la edad de inicio de la menopausia presenta una ligera variación, generalmente ocurriendo entre los 43.8 y los 53 años. Sin embargo, se han registrado casos que se presentan antes de los 40 años, lo que se conoce como menopausia precoz o prematura. En México Según los datos del Censo de Población y Vivienda de 2020, se estima que hay alrededor de 14 millones 847 mil mujeres de 50 años o más. La edad promedio de inicio de la menopausia oscila entre los 45 y los 48 años (4, 5).

En Ecuador, la menopausia suele presentarse alrededor de los 46-47 años, según los datos recopilados en el estudio titulado 'Epidemiología ecuatoriana de la menopausia, climaterio y osteoporosis' (6). Además, en un estudio realizado en Latacunga sobre el impacto de la menopausia en un grupo de 80 mujeres, las molestias más frecuentes fueron estado de ánimo decaído (66 %), irritabilidad (66 %), dolores musculares y articulares (65 %), ansiedad (65 %), fatiga física (60 %), dificultades para conciliar el sueño (59 %), sofocos (56 %), trastornos en la vejiga (54 %), molestias cardíacas (53 %), dificultades sexuales (50 %) y sequedad vaginal (50 %) (7).

Justificación

La menopausia representa un período complejo en la vida de la mujer caracterizada por cambios físicos y psicológicos que con frecuencia ocasionan molestias personales y pueden influir en sus interacciones con el entorno. Dichas alteraciones pueden ser tan relevantes que, en algunas ocasiones, provocan insatisfacción personal derivada de las dificultades para ajustarse a ellas, llegando incluso a generar tensiones en las relaciones familiares y de pareja.

Los síntomas vasomotores pueden intervenir en la vida diaria de las mujeres, es frecuente escuchar comentarios sobre las molestias que provoca la menopausia y aún más las razones por las cuales no acuden al médico, algunas mujeres deciden esperar un alivio sin tratamiento, no disponen de información suficiente respecto al tema, mientras otras mujeres conocen sobre los efectos adversos de la terapia hormonal como pérdida de la densidad ósea, disminución del deseo sexual, sequedad vaginal, entre otros. La mayoría no puede acceder con facilidad a una cita médica debido al lugar de residencia ubicadas en zonas alejadas de la ciudad, horario laboral extenso, factores personales, turnos

insuficientes, mediante la investigación se pretende brindar información suficiente para mejorar la calidad de vida en las mujeres que pasan por el proceso.

En los últimos años, se ha avanzado considerablemente en la comprensión del tratamiento con la utilización de los neuropéptidos y las taquicininas y su participación en la función hipotalámica, especialmente en la regulación del eje reproductivo y la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina. La neuroquinina B, en asociación con la kisspeptina, parece ser crucial en el control de estos sistemas. Se han desarrollado antagonistas de la neuroquinina B, mostrando eficacia prometedora en el tratamiento de sofocos en la menopausia. Aunque los datos aún son limitados, estos medicamentos no hormonales muestran resultados rápidos, evidenciados en el primer o segundo día de administración, y presentan beneficios en la reducción de sofocos y la mejora del sueño. Si se confirma su seguridad y eficacia a largo plazo, representarán un avance significativo en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

La finalidad de la investigación pretende recopilar y analizar información sobre las nuevas opciones en el tratamiento, al cubrir esta necesidad servirá para tomar decisiones con fundamento en el manejo de estos síntomas, así como también brindar ayuda a los profesionales de salud para que tengan información confiable y segura, permitiendo una atención médica de calidad ofertando nuevas opciones de tratamiento.

2. Metodología

Esta revisión bibliográfica constituye la fundamentación de un estudio retrospectivo en el cual se lleva a cabo una evaluación crítica mediante la selección de literatura basada en diversos parámetros de elección. Se recopilaron datos de fuentes como *PubMed*, *Scielo*, *Springer*, *DynaMed*, *Scopus*, *Chocrane*, así como información del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), Ecuador en Cifras y *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME). También se consideraron documentos de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), y se estableció un marco temporal entre los años 2019 y 2024.

Los criterios de inclusión para la selección de literatura abarcaron revisiones bibliográficas, ensayos clínicos y metaanálisis centrados en la población de estudio, específicamente en personas que atraviesan el inicio y la transición de la menopausia. Se excluyeron aquellos textos a los que no se tuvo acceso completo.

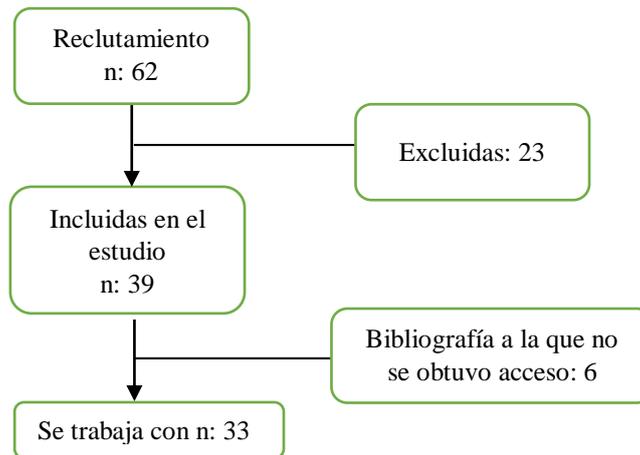


Figura 1. Estrategia de búsqueda y selección de los documentos científicos

3. Resultados

La menopausia se define como la "finalización permanente del ciclo menstrual, confirmada retrospectivamente tras un período continuo de 12 meses sin menstruación debido a causas no patológicas". La transición es un proceso gradual que comienza con alteraciones en el ciclo menstrual, se refiere al período que abarca desde la primera aparición de estos síntomas hasta un año después del último ciclo menstrual, continuando con la etapa postmenopáusica, estas fases pueden extenderse durante varios años y tener un impacto en la salud física, emocional, mental y social (8)

Etapas

La transición a la menopausia se divide en cuatro etapas:

Primera etapa. - “etapa reproductiva tardía” se caracteriza principalmente por una reducción de los folículos restantes en los ovarios, es decir las reservas se agotan por lo que las hormonas compensan esta reducción para que el ciclo no se altere y mantenga su ritmo normal. Esta reducción en la reserva ovárica no afecta aun el ciclo menstrual (9).

Segunda etapa. - se caracteriza por un incremento en los síntomas generales de la menopausia y alteraciones mínimas en la menstruación que se presenta como un ciclo menstrual en los últimos 3 meses. Un promedio que nos orienta sobre cuando una mujer entra en esta etapa es que tiene una diferencia mayor o igual a 7 días en la llegada de su próximo periodo. Esta etapa se conoce como “transición temprana”, y el mecanismo compensatorio es una mayor producción de hormona foliculoestimulante sobre los folículos ováricos sobrantes y aumento de la actividad de la aromatasa folicular, con el fin de mantener el ciclo normal (10)

Tercera etapa. - durante la fase de “transición tardía”, la mujer presenta amenorrea por alrededor de 60 días, con una duración de 1 a 3 años, los síntomas se vuelven más

pronunciados, este fenómeno se da porque la producción de hormonas (hormona foliculoestimulante se eleva, mientras que el estrógeno va disminuyendo), estas hormonas ya no logran compensar la insuficiencia ovárica, lo que resulta en un aumento de los síntomas típicos de la menopausia.

Cuarta etapa. - la fase de "posmenopausia temprana" se inicia después de un año desde la última menstruación y se caracteriza por una reserva ovárica indetectable, es decir, muy reducida. Durante este periodo, la hormona foliculoestimulante continúa aumentando, mientras que los niveles de estrógeno siguen disminuyendo, siendo necesario un período de dos años para alcanzar un equilibrio (9).

Fisiopatología

Cambios del sistema nervioso central en la transición menopáusica

Las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH) son reguladas por el estrógeno (por retroalimentación positiva y negativa) a través de los receptores de estrógeno en el hipotálamo que a su vez regulan la liberación de GnRH. En la transición menopáusica hay cambios en el eje hipotálamo-pituitaria que se traduce en la disminución de la sensibilidad a esta retroalimentación de los estrógenos produciendo ciclos anovulatorios (11).

La diferencia en la estructura hipotalámica entre las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas está en el núcleo infundibular. La falta de estrógenos y el envejecimiento causa que un grupo de neuronas del núcleo infundibular se hipertrofie reflejando cambios en el receptor de estrógeno, kisspeptina y neuroquinina B (NKB), y se acompañan de una mayor compatibilidad de los genes kisspeptina y NKB. Las neuronas que expresan kisspeptina y neuroquinina B se encargan de regular la hormona GnRH provocando un efecto sobre la producción de LH y FSH (9).

El déficit estrogénico interviene en la termorregulación además existen investigaciones que respaldan la participación de la kisspeptina y la neuroquinina B en los síntomas vasomotores, como los sofocos. Se ha observado que el gen responsable de codificar la kisspeptina y NKB (receptor de taquiquinina 3) está asociado con la manifestación de sofocos. En consecuencia, los estudios indican que los antagonistas de kisspeptina y neuroquinina B tienen el efecto de reducir la frecuencia de los sofocos (12).

Signos y síntomas

El tiempo que tarda el periodo de transición es de 4 años aproximadamente, la intensidad de los síntomas empieza de leves con un incremento gradual con el paso de los años, determinando que durante los primeros dos años los síntomas son mucho más graves y se correlaciona con amenorrea y los niveles bajos estrógenos. Uno de los primeros

indicativos del inicio de la transición a la menopausia es la irregularidad en los ciclos menstruales y el cambio en la duración del sangrado (13).

El tiempo de duración de los sofocos es aproximadamente de 4 a 5 años, hay algunos casos que persisten hasta 10 años. Se caracteriza por empezar con una sensación de calor que dura algunos minutos, y se extiende por la parte superior del cuerpo, ocurren por un estrechamiento en el sistema termorregulador del hipotálamo, en respuesta a la privación de estrógenos, que se encarga de regular la temperatura corporal. Mientras los niveles de estrógeno son bajos encontraremos niveles altos de norepinefrina y niveles bajos de serotonina, por el contrario, los receptores 5-HT se encargan de la regulación positiva (14).

Los cambios en el sistema genitourinario se evidencian por la respuesta a la reducción de estrógenos, se puede observar sequedad en la vagina, estrechamiento vaginal, atrofia de la vagina y vulva, prolapso uterino e incontinencia urinaria. Estos cambios pueden conllevar a que las pacientes presenten infecciones de vías urinarias recurrentes y dispareunia (15).

La disminución de estrógenos hace que el flujo a nivel de la vagina sea menor, disminuye la cantidad de secreciones vaginales, y por ende un aumento del pH y células parabasales. Esta falta de secreciones hace que la anatomía de la vagina se atrofie. En varios estudios analizados nos indican que la mayoría de los síntomas son calmados con la administración de estrógenos a excepción de la incontinencia urinaria (15).

Durante la etapa de transición los cambios hormonales producen un desequilibrio en el ácido gamma amino butírico (GABA) dando como resultado mayor probabilidad de desarrollar episodios depresivos durante esta etapa, la sintomatología asociada a se debe a la variabilidad en el estado de ánimo de la paciente, incrementándose en la perimenopausia tardía. Hay factores que intervienen en un mayor riesgo de depresión en mujeres que se acercan a la perimenopausia entre los cuales puede influir, una ruptura amorosa, tabaquismo, o síntomas premenstruales. Las mujeres con antecedentes de cuadros depresivos son más propensas de padecer depresión durante la menopausia, y las pacientes sin antecedentes corren el riesgo de adquirirla durante esta etapa (16).

La reducción del sueño es notable conforme avanza los años, el sueño se ve deteriorado por la transición de la menopausia, en un estudio realizado en Canadá las pacientes posmenopáusicas entre 45 y 60 años mencionan problemas para conciliar el sueño, pero se descubrió que esta alteración no se justifica completamente con la asociación a los síntomas vasomotores, sino más bien este desequilibrio en el sueño se observa en la transición temprana y conforme progresa a su punto máximo aparece en la transición tardía (17).

El deseo sexual se ve afectado en alrededor del 10 % de mujeres con presencia de libido disminuido en la etapa de transición. Esto se atribuye al envejecimiento y la reducción de los niveles de hormonas como estrógenos y testosterona. El reemplazo de testosterona ha brindado una leve solución respecto al deseo sexual, pero faltan estudios que fundamenten el reemplazo con testosterona ya que puede conllevar a efectos no deseados como cáncer de mama. Los fármacos aprobados son bremelanotida y flibanserina (18).

A nivel óseo la disminución del estrógeno provoca mayor resorción ósea. Las fracturas por osteoporosis son más frecuentes en mujeres mayores de 50 años. El estrógeno permite la formación de osteoblastos y la mayor absorción de calcio en el intestino. Mientras los valores de estrógeno disminuyen la remodelación del hueso se ve afectada creando un desequilibrio que concluye con la pérdida ósea (19).

Tratamiento

Los tratamientos disponibles para aliviar los síntomas de la menopausia abarcan desde terapias hormonales hasta opciones no farmacológicas y medicamentos sin hormonas. La terapia hormonal con estrógenos se destaca como la opción más efectiva para tratar los síntomas vasomotores y genitourinarios asociados con la menopausia (20).

Las mujeres que experimentan trastornos notables del sueño o del estado de ánimo durante la etapa de transición a la menopausia también pueden encontrar beneficio en la terapia hormonal (TH). Se considera que la TH es segura y eficaz para mujeres con bajo riesgo, sin enfermedad coronaria subyacente o historial de cáncer de mama, que tienen menos de 60 años y que han pasado menos de 10 años desde el inicio de la menopausia (20).

La terapia hormonal no se recomienda para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular (ECV). El Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), un ensayo centrado en la prevención primaria comparó el uso de estrógeno equino conjugado (EEC) a 0,625 mg junto con 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA), o EEC solo en mujeres sin útero, frente a un grupo que recibió placebo en relación con la ECV. El grupo que recibió EEC+MPA fue interrumpido prematuramente debido a un aumento en las tasas de cáncer de mama invasivo. Se observó que el uso de EEC solo o en combinación con MPA aumentaba el riesgo de coágulos sanguíneos y accidentes cerebrovasculares, pero reducía el riesgo de fractura de cadera. Además, EEC+MPA también aumentó la tasa de ECV y mostró un efecto protector sobre el cáncer de colon (21).

Antes de comenzar la terapia hormonal, también es crucial considerar el riesgo de cáncer de mama. Se aconseja a las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o un alto riesgo inicial que opten por alternativas no hormonales para aliviar los síntomas molestos. El

Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) reveló un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo asociado con el uso de estrógeno equino conjugado (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Este riesgo se volvió detectable después de 3 años de tratamiento (22).

Terapia hormonal

El estrógeno se encuentra disponible en varias formas de administración como vía oral, tópica, vaginal. Para los síntomas vasomotores se recomienda el estrógeno por vía oral o tópica mientras que para los síntomas genitourinarios es recomendable la vía vaginal. Sin embargo, la vía de administración con menor riesgo es la transdérmica debido al menor riesgo de tromboembolismo venoso en comparación con las mujeres que utilizan estrógenos vía oral. El estrógeno se debe administrar junto con una progestina o un antagonista del receptor de estrógeno para disminuir riesgos como cáncer e hiperplasia del endometrio. Además, se recomienda la combinación de estrógenos con progestina (cíclica o continua). La dosis de progestina cíclica consta de 200 mg de progesterona por 12 días al mes. Mientras que la dosis de progestina continua consiste en 100 a 200 mg cada día (23).

Dentro de los efectos de la terapia hormonal tenemos la presencia de sangrado irregular que se resolverá en 2 o 3 meses, sin embargo, este sangrado se debe observar para descartar neoplasia en el endometrio (23).

Tabla 1. Tratamiento con estrógenos

Fármaco	Vía de administración	Dosis	
17 B-estradiol	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parche 2. Oral 3. vaginal 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1-2 parches a la semana. 2. 1-2 miligramos día 3. 1 vez al día durante 2 semanas y luego 2 veces a la semana. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vía de preferencia ya reduce el riesgo de tromboembolismo venoso. 2. Se asimila al estradiol biológico. 3. Vía de preferencia en caso de síntomas genitourinarios en la menopausia.
Estrógeno conjugado	Oral	0,3- 1,25 miligramos día	
Estrógeno sintético	Oral	0,3- 1,25 miligramos día	
Etinilestradiol	Oral	0,2 – 0,05 miligramos día	

Fuente: (23)

Terapias no hormonales

Son una alternativa para las pacientes que tienen contraindicación de terapia hormonal o pacientes que tienen duda sobre ella, la paroxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) es la única opción aprobada por la FDA. Los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRSN) como la venlafaxina y desvenlafaxina si ayudan en la mejoría de los síntomas vasomotores frente a dosis bajas de estradiol. La neuroquinina B es una alternativa prometedora para los síntomas vasomotores ya que es más eficaz y tiene menos síntomas adversos (24).

Dentro de las opciones sin estrógeno aprobadas por la FDA son las siguientes:

Tabla 2. *Fármacos sin estrógenos autorizados por la FDA*

Fármaco	Vía de administración	Dosis	
Paroxetina	Oral	7,5 miligramos día	Ayuda en síntomas vasomotores
DHEA	Vaginal	6,5 miligramos día	Síntomas genitourinarios en la menopausia.
Ospemifeno	Oral	60 miligramos día	Actúa en mama y endometrio, y para síntomas genitourinarios en la menopausia.
Gabapentina	Oral	900 miligramos hora sueño	Ayuda en síntomas vasomotores
Clonidina	Oral, parche	0,1 – 0,4 miligramos día	En pacientes con hipertensión.
Neuroquinina B (nk3)	Oral	90 miligramos día	Ayuda con más eficacia en síntomas vasomotores.

Nota. Gris: fármacos no autorizados por la FDA (23)

Terapias no farmacológicas

En estudios realizados se ha observado que la terapia cognitivo-conductual para el insomnio en pacientes con insomnio durante 6 meses ha ayudado a reducir dicha molestia, autores han concluido que esta terapia debe ser aplicada como primera línea para mujeres con insomnio desde tempranas edades. Otra actividad como el yoga ayuda a reducir el insomnio, pero no los síntomas vasomotores como tal. El omega-3 ayuda en la mejora del estado de ánimo y las actividades aeróbicas ayudan con la mejoría en el sueño y estado de ánimo. Como recomendaciones generales se sugiere evitar situaciones de estrés, utilizar ventilador al dormir, consumir bebidas refrescantes, y evitar caféina, picante y alcohol. Para los síntomas genitourinarios los lubricantes son una opción válida (25).

La vía de la neuroquinina B en el tratamiento de los sofocos menopáusicos

La administración de un antagonista de NK3R redujo la secreción de LH en mujeres posmenopáusicas, aunque la falta de respuesta a la kisspeptina-10 limitó la investigación sobre la relación entre las vías de NKB y kisspeptina en esta etapa. Estudios han demostrado que el tratamiento con antagonistas de NK3R disminuyó los sofocos menopáusicos reportados por las participantes y redujo la frecuencia de los pulsos de LH en estas mujeres. Estos resultados sugieren que la señalización de NKB desempeña un papel en la regulación de la secreción de LH durante la fase hipergonadotrópica de la menopausia, y proporcionan indicios indirectos que vinculan los síntomas vasomotores y la alta frecuencia del pulso de GnRH con la vía NKB (26).

La vía de la neuroquinina B es importante en la reproducción y regulación de la secreción de GnRH en hombres y mujeres. Se ha observado eficacia en los antagonistas de la neuroquinina B para disminuir los síntomas vasomotores como sofocos, tanto en frecuencia como en magnitud. Un fármaco desarrollado por AstraZeneca (AZ4901) es un antagonista específico del receptor NK3R, se encarga de suprimir la secreción de hormona luteinizante (LH). Este medicamento ahora conocido como (MLE4901) administrado por 4 semanas dio como resultado la reducción de los sofocos en mujeres menopáusicas (27).

El MLE4901 se administró en mujeres posmenopáusicas durante 7 días como resultado se observó una disminución de los sofocos tanto en la noche como en la mañana. El efecto fue más rápido en comparación con otras terapias ya mencionadas, tanto que en el segundo día ya se pudo observar los efectos de esta nueva alternativa, observando disminución en el pulso de LH. Las pacientes a las que se les administro MLE4901, 80 miligramos al día durante 7 días. Se sometieron a una resonancia magnética antes y luego del tratamiento en donde se observó una menor conectividad que se traduce en menos sofocos (27).

Esto confirma que fezolinetant es una alternativa efectiva para reducir significativamente los síntomas vasomotores de moderada a grave intensidad. Los cambios positivos pueden notarse desde el primer día de tratamiento, lo que la hace una opción prometedora según la FDA, que considera una disminución de 2 episodios al día como una diferencia importante en comparación con otras terapias disponibles. Además de aliviar los síntomas vasomotores, fezolinetant también mejora la calidad de vida de las pacientes. En cuanto a los efectos secundarios, se observa una mejora en comparación con la terapia hormonal, que tiende a causar más sangrados. Los efectos adversos más comunes están relacionados con el tracto gastrointestinal, como la diarrea, debido a la presencia de receptores NK3 en este sistema. Sin embargo, en general, fezolinetant se respalda como una opción segura y eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia (28).

4. Discusión

En el estudio sobre la vía de la neuroquinina B en el tratamiento de los sofocos menopáusicos publicada en el año 2021 en donde realizan un estudio con el fin de comprobar la intervención que tiene la vía de la neuroquinina B para el proceso reproductivo comprobando que juega un papel importante en regular la secreción de GnRH en ambos sexos, controlando funciones fisiológicas relacionadas con la reproducción. Se ha comprobado que también se encarga de regular los sofocos en el proceso de la menopausia. Los antagonistas de la neuroquinina B han mostrado una efectividad notable al reducir tanto la frecuencia como la intensidad de los síntomas vasomotores, tanto durante el día como durante la noche. Por lo tanto, representan una prometedora opción de tratamiento sin hormonas para este síntoma frecuente y debilitante de la menopausia (29).

En un estudio llevado a cabo en el Centro para la Salud Reproductiva del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Edimburgo, en el Reino Unido, en 2018, se investigó a 11 mujeres en etapa de menopausia, con edades comprendidas entre los 46 y 62 años, cuyos resultados de laboratorio se encontraban dentro de los parámetros normales. Estas participantes recibieron una dosis de 40 miligramos de NK3R MLE4901 cada 12 horas. Los resultados mostraron una buena tolerancia al tratamiento, y no se observaron alteraciones en los análisis de sangre, incluyendo la biometría hemática y la química sanguínea. En cuanto a los niveles hormonales, se observó una disminución en la secreción de hormona luteinizante (LH), aunque no se registró un efecto similar en la hormona folículo estimulante (FSH), tras evaluar diariamente durante 7 días el efecto supresor sobre la secreción de LH (30).

En el estudio SKYLIGHT 1 es un ensayo de fase 3, realizado en EE. UU., Canadá, República Checa, Hungría, Polonia, España y el Reino Unido, a mujeres de 40 a 65 años de edad con sofocos en promedio de 7 se incluyeron en el estudio, divididas en tres grupos 175 al grupo de placebo, 176 al grupo de fezolinetant 30 miligramos y 176 al grupo de fezolinetant 45 miligramos día para recibir durante 12 con una extensión del tratamiento de 40 semanas, en donde se evidencio que el grupo fezolinetant 30mg y 45 mg tuvieron una reducción significativa de síntomas vasomotores en la semana 4 versus el grupo placebo (31).

En el estudio realizado en la Clínica de mama y menopausia del Hospital Universitario Corneel Heymanslaan en el año 2021 realizan un estudio en donde se evaluó el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia utilizando fezolinetant, un antagonista del receptor de neuroquinina. Este medicamento bloquea selectivamente la señalización de la neuroquinina B (NKB), ralentizando el pulso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y reduciendo la actividad neuronal (32).

Para la investigación, se consideraron 21 mujeres en etapa premenopáusica, a quienes se les administró fezolinetant (90 mg dos veces al día) durante un periodo de 12 semanas. Durante el estudio, se incrementó la dosis de este fármaco sin que se observara ninguna alteración en los resultados de laboratorio ni en los signos vitales. Se encontró que fezolinetant provocó una reducción del 49,8 % en los niveles de hormona luteinizante, en comparación con el 16,4 % registrado en el grupo tratado con placebo, tan solo 3 horas después de la administración del fármaco. En términos de efectos secundarios, fezolinetant se posicionó como una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia, en contraste con el placebo, que generó más efectos adversos como sangrados. Por tanto, se concluyó que fezolinetant ofrece una reducción rápida y significativa en la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores, lo que resulta en mejoras en la calidad de vida de las pacientes (33).

5. Conclusiones

- La terapia hormonal, utilizada durante décadas para mitigar los síntomas de la menopausia, presenta diversas formas de aplicación y ha demostrado ser eficaz en el control de los sofocos y otros síntomas relacionados. Sin embargo, también implica riesgos, como un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y cáncer de endometrio. Esto ha impulsado la búsqueda de alternativas más seguras y efectivas, como los antagonistas de NK3R y la neuroquinina B, que plantean importantes consideraciones sobre su eficacia, seguridad y tolerabilidad en comparación con la terapia hormonal tradicional.
- En síntesis, los resultados muestran que los antagonistas de NK3R y los fármacos que intervienen en la vía de la neuroquinina B ofrecen una perspectiva prometedora y original en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Se ha comprobado que estos medicamentos pueden disminuir considerablemente la frecuencia y la intensidad de los sofocos, al mismo tiempo que mejoran la calidad de vida de las pacientes. Además, parecen acarrear menos efectos secundarios graves en comparación con la terapia hormonal convencional.
- En conclusión, la evidencia sugiere que la señalización de la neuroquinina B desempeña un papel crucial en la regulación de la secreción hormonal y los síntomas vasomotores durante la menopausia. Esto respalda la investigación de nuevos medicamentos que actúan sobre esta vía para ofrecer tratamientos más seguros y efectivos. Sin embargo, los estudios sobre los antagonistas de NK3R y los medicamentos relacionados aún están en etapas iniciales, requiriendo más investigación para confirmar su eficacia a largo plazo y seguridad. La individualización del tratamiento es fundamental, considerando las necesidades y preferencias de cada paciente. La elección entre la terapia hormonal y los nuevos enfoques debe basarse en una cuidadosa evaluación de riesgos, beneficios y preferencias individuales.

6. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

7. Declaración de contribución de los autores

Jeniffer Pamela Llumitasig Trujillo. Realizó la búsqueda bibliográfica teniendo en cuenta criterios de selección y exclusión. Estructuró, redactó y corrigió la revisión bibliográfica.

Verónica Elizabeth Padilla Vinueza. Revisión de los primeros borradores por medio de comentarios críticos a fin de contribuir con el desarrollo del escrito.

8. Costos de financiamiento

La presente investigación fue financiada en su totalidad con fondos propios de los autores

9. Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Menopause [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 8]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
2. David PS, Kling JM, Vegunta S, Faubion SS, Kapoor E, Mara KC, et al. Vasomotor symptoms in women over 60: results from the Data Registry on Experiences of Aging, Menopause, and Sexuality (DREAMS). *The Journal of the Menopause Society* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 18]; 25(10): 1105–1109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29738420/>
3. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 18]; 21(2): 96–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390899/>
4. Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia y caracterización de los síntomas de la menopausia en mujeres climatéricas del Eje Cafetero (Colombia). *Revista Javeriana 2018 - 2020. Universitas Medica* [Internet]. 2022 [cited 2024 January 25]; 63(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-3.smmc>.
5. Bravo E, Águila N, Benítez CA, Rodríguez D, Delgado AJ, Centeno A, Factores biológicos y sociales que influyen en la salud de la mujer durante el climaterio y la menopausia. *Medisur* [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 8]. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/1800/180061640013/html/>
6. Ministerio de Salud Publica Ecuador. Dirección Nacional de Estadística y Análisis de Información de Salud. *Tableau Public* [Internet]. [cited 2023 Oct

- 18]. Available from:
<https://public.tableau.com/app/profile/andres.hualca8739/vizzes>
7. Llango Lema KE, Céspedes Cueva JC. Quality of life for women in menopause. *Salud, Ciencia y Tecnología*. [Internet]. 2022 [cited 2024 February 24]; 2:78. Available from: <https://doi.org/10.56294/saludcyt202278>
 8. Torres Jiménez AP, Torres Rincón JM, Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina México* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 28]. Vol:61 No: 2. Available from:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000200051.
 9. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology & metabolism* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 3];106(1):1–15. Available from: <https://academic.oup.com/jcem1>
 10. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL, Gold EB, Tepper PG, Randolph JF. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multi-ethnic study of women’s health across the nation. *Menopause* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 5]; 24(2): 142-149. Available from: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000736>
 11. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 18]; 292(24): 2991–2996. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613667/>
 12. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 5]; 30(7): 681–694. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2021.1893305>
 13. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jun 18]; 112(1): 101–108. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591314/>
 14. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* [Internet]. 2009 [cited

- 2024 Jun 18]; 16(3): 453–457. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188852/>
15. Figueroa JR, Jara AD, Fuenzalida PA, del Prado AM, Flores D, Blumel JE. Prevalencia de disfunción sexual en mujeres climatéricas. *Revista Médica de Chile* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 19]; 137(3): 345–350. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 16. Bromberger JT, Epperson CN. Depression during and after the perimenopause: impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 19]; 45(4): 663–678. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401549/>.
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.007>
 17. Zolfaghari S, Yao C, Thompson C, Gosselin N, Desautels A, Dang-Vu TT, Postuma RB, Carrier J. Effects of menopause on sleep quality and sleep disorders: Canadian Longitudinal Study on Aging. *The Journal of Menopause Society* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 19]; 27(3): 295–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851117/>
 18. Clayton AH, Althof SE, Kingsberg S, Derogatis LR, Kroll R, Goldstein I, Kaminetsky J, Spana C, Lucas J, Jordan R, Portman DJ. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. *Womens Health (London, England)* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 19]; 12(3): 325–337. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181790/>. <https://doi.org/10.2217/whe-2016-0018>
 19. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SAM, Crandall CJ. Bone health during the menopause transition and beyond. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 19]; 45(4): 695–708. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401551/>
 20. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MV, Pinkerton JA, Santen RJ. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 10]; 100(11): 3975–4011. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
 21. Manson JAE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-

- Specific Mortality: The Women’s Health Initiative Randomized Trials. JAMA [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 19]; 318(10): 927–938. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898378/>
22. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 19]; 288(3): 321–333. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/>
 23. Blümel JE, Vallejo MS. Contraception in premenopause. Ginecología y Obstetricia de México. [Internet] 2020 [cited 2024 Jun 19];88: S109–120. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/goms2011>
 24. Food and Drug Administration. La FDA aprobó un nuevo medicamento para tratar los sofocos moderados a graves causados por la menopausia. FDA [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprobo-un-nuevo-medicamento-para-tratar-los-sofocos-moderados-graves-causados-por-la>.
 25. Guirado Sariñena M, Matías Díaz P, Barlés Sauras A, Barlés Rivera M, Abad Callejas R, Ciprián Bergua N. Eficacia de la terapia cognitivo-conductual para el tratamiento del insomnio en mujeres en estado de climaterio. Revista Sanitaria de Investigación, 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 19];3(8):42. ISSN-e 2660-7085, Vol 3, N° 8, Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8586991&info=resumen&idoma=SPA>
 26. Anderson RA, Skorupskaitė K, Sassarini J. The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flashes. Climacteric [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 2];22(1):51–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2018.1540564>
 27. Prague JK, Roberts RE, Comminos AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 10]; 389(10081): 1809–1820. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617308231/fulltext>
 28. 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. The Journal of Clinical

- Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];104(12):5893–905. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00677>
29. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Expert Opinion on Investigational Drugs [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 9];30(7):681–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2021.1893305>
30. Anderson RA, Skorupskaite K, Sassarini J. The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flashes. Climacteric [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 17];22(1):51–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2018.1540564>
31. 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. The Lancet [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 17];401(10382):1091–102. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673623000855/fulltext>
32. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, Hoveyda HR, Fraser GL. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: a phase 2a trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 18]; 104(12): 5893–5905. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00677>
33. Hassan F, Saleem A, Samuel SS, Sarfraz Z, Sarfraz A, Sarfraz M. Neurokinin 1/3 receptor antagonists for menopausal women: A current systematic review and insights into the investigational non-hormonal therapy. Medicine [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 18]; 102(23): E33978. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033978>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

