Tratamiento de la menopausia: presente y futuro prometedor

Categoría: Noticias
Publicado: Jueves, 29 Agosto 2024 11:30
Escrito por: Sofia
Visitas: 2548

Stephanie S. Faubion y col. JAMA, Agosto de 2024

> La menopausia es un acontecimiento vital universal para más de la mitad de la población mundial. Los síntomas vasomotores (SVM) relacionados con el climaterio son comunes y pueden tener una larga duración; más del 75% de las mujeres estadounidenses informan estos síntomas durante la transición a la menopausia con una duración media de 7 a 9 años. Los SVM tienen el potencial de afectar negativamente la calidad de vida y se han relacionado no sólo con resultados cardiovasculares y cerebrales adversos, sino también con una carga económica significativa para las personas y la sociedad.

A pesar de esta realidad, los SVM siguen sin recibir el tratamiento adecuado. Las tasas de uso de terapia hormonal de reemplazo son bajas. En la década de 1990, aproximadamente el 40% de las mujeres posmenopáusicas de los EE. UU. usaban terapia hormonal y esa cifra se redujo a aproximadamente el 4% a 6% una década después, relacionado con las preocupaciones sobre la seguridad de la terapia hormonal que surgieron a partir de la publicación de los resultados de los ensayos de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI).

Sin embargo, los análisis posteriores de los ensayos de la WHI, han proporcionado más claridad y tranquilidad sobre la seguridad relativa del uso de hormonas. A pesar de las pautas que respaldan el uso de la terapia hormonal para los SVM, ha sido difícil deshacerse de la percepción de que la terapia hormonal es una opción riesgosa. Por otra parte, aquellas mujeres en las que el uso de la terapia hormonal está contraindicado (por ejemplo, en aquellas con antecedentes de cáncer de mama, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular o tromboembolia venosa) o que eligen no usar terapia hormonal, han tenido opciones limitadas de tratamiento no hormonal, que incluían como única opción (hasta Mayo 2023) a la paroxetina en dosis bajas (7,5 mg).

La etiología de los SVM fue un misterio hasta principios de la década de 2010, cuando Mittelman-Smith y sus colegas demostraron que las neuronas hipotalámicas que expresan kisspeptina, neuroquinina B (NKB) y dinorfina (conocidas como neuronas KNDy) estaban involucradas en los sofocos causados por niveles bajos de estrógenos. Un trabajo posterior de Jayasena y sus colegas demostró que inyectar NKB a personas premenopáusicas podía inducir sofocos, lo que condujo a la comprensión del papel de la NKB y del receptor NK3 (NK3R) en los seres humanos.

Phoca PDF

Aunque posteriormente se llevó a cabo el primer ensayo de fase 2 de un antagonista del receptor NK3R y se demostró una reducción significativa de los SVM molestos o graves en personas posmenopáusicas, el desarrollo del fármaco se detuvo más tarde debido al hallazgo de toxicidad hepática. Finalmente, el primer antagonista del receptor NK3, **fezolinetant**, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos en Mayo de 2023. Si bien este nuevo fármaco ha proporcionado una opción terapéutica novedosa y eficaz y no hormonal para las personas con SVM y ha eliminado las posibles preocupaciones de seguridad asociadas con el uso de la terapia hormonal, el precio de lista mensual de aproximadamente 550 dólares, ha planteado otra barrera para el tratamiento de los SVM. Además del costo, los seguros de salud a menudo exigen una prueba de una o más alternativas antes de que se pueda cubrir el fezolinetant.

Pinkerton y sus colegas acaban de publicar en JAMA 2024 (1) los resultados de los ensayos de fase 3 OASIS 1 y 2, que investigaron la eficacia y seguridad de **elinzanetant**, un antagonista dual de los receptores NK1 y NK3, en personas con SVM de moderados a severos asociados con la menopausia. En estos ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo realizados en Europa y América del Norte, elinzanetant 120 mg, tomado una vez al día, redujo significativamente la frecuencia diaria de SVM en comparación con placebo en las semanas 4 y 12. Incluso desde el inicio hasta la semana 1, los participantes mostraron reducciones estadísticamente significativas en la frecuencia diaria de SVM en comparación con placebo. De los participantes de OASIS 1 y 2 que recibieron elinzanetant, el 62,8% y el 62,2%, respectivamente, experimentaron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de SVM en la semana 4 (frente al 29,2% y el 32,3% en el grupo placebo), y el 71,4% y el 74,7% de los participantes en el grupo de tratamiento experimentaron una reducción de al menos el 50% en la semana 12 (frente al 42,0% y el 48,3% en el grupo placebo). Además de los SVM, los investigadores también evaluaron los cambios en los trastornos del sueño y la calidad de vida relacionada con la menopausia y encontraron que ambos mejoraron significativamente desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo en los 2 ensayos. Respecto a los efectos adversos, se informó la presencia de cefalea con mayor frecuencia en los usuarios de elinzanetant (7,0%–9,0% en el grupo de tratamiento frente a 2,5%–2,6% en el grupo placebo), al igual que fatiga (5,5%–7,0% en el grupo de tratamiento frente a 1,5% en el grupo placebo).

¿Cuál es el rol de un fármaco como elinzanetant con antagonismo dual de los receptores NK1 y NK3?

En respuesta a la disminución de los niveles de estrógeno, las

Phoca PDF

neuronas KNDy en el hipotálamo se hipertrofian y se vuelven hiperactivas, lo que se cree que es el desencadenante de los SVM. Estas neuronas hiperactivas expresan tanto la sustancia P como NKB. El antagonismo del receptor NK3 por sí solo demostró anteriormente eficacia en la reducción de los SVM, como se señaló en los estudios que llevaron a la aprobación de fezolinetant para esta indicación. **El receptor NK1 y la sustancia P parecen modular el sueño y también pueden desempeñar un papel en la vasodilatación periférica.** En el ensayo SWITCH-1, un estudio de fase 2b de determinación del rango de dosis de elinzanetant, se observaron mejoras similares en la calidad del sueño y el insomnio, lo que sugiere que el antagonismo del receptor NK1 también puede ser beneficioso para los trastornos del sueño relacionados con la menopausia. Por lo tanto, **el antagonismo dual de los receptores NK1 y NK3 puede funcionar sinérgicamente para inhibir los síntomas de la menopausia y mejorar el sueño**, de manera directa e indirectamente, a través de una reducción de los síntomas de la menopausia nocturna.

Es importante señalar que los síntomas de la menopausia, como los vasomotores, a menudo, coexisten con otros relacionados al descenso de estrógenos. Por lo tanto, los medicamentos que pueden dirigirse a múltiples síntomas asociados con la menopausia son más atractivos que la necesidad de múltiples tratamientos para abordar por separado los síntomas de la menopausia. Mittelman-Smith y sus colegas también identificaron un vínculo entre la señalización de KNDy y el aumento del almacenamiento de grasa visceral asociado con la pérdida de estrógeno. Por lo tanto, el **antagonismo del receptor NKB** no sólo puede tener efectos beneficiosos sobre los SVM y el sueño, sino que también **podría inhibir potencialmente el aumento conocido de la grasa visceral asociado con la transición a la menopausia**, un factor clave del aumento del riesgo cardiovascular asociado con la misma.

Si bien se necesitan más estudios para dilucidar aún más el potencial total de estos medicamentos, parece que hemos entrado en una nueva era en la que **el tratamiento de la menopausia se puede individualizar** en función de los síntomas objetivo, los antecedentes médicos personales y familiares, los efectos adversos y las preferencias personales. **La presión para mejorar la educación sobre el tema para las personas y los profesionales de la salud continuará, al igual que la demanda de nuevas terapias para abordar sus síntomas. Con el descubrimiento de opciones de tratamiento no hormonal dirigidas a las neuronas responsables de los SVM, el tratamiento de la menopausia debería avanzar sobre esta sólida base científica para beneficiar a las personas afectadas.**

Phoca PDF

Bibliografía:

1)Pinkerton J y col. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. JAMA 2024

Copyright 2024. Endoweb.net

Phoca PDF