

Antagonista de receptores de neuroquinina para los SVM

Quejas de dolor con el coito secundario al síndrome genitourinario de la menopausia (SGM). Ella ha rechazado el uso de cualquier terapia hormonal porque ha tenido varias amigas cercanas con cáncer de mama y tiene miedo de efectos adversos de los estrógenos. Ella oyó sobre un nuevo avance en tratamiento no hormonal de los sofocos en un programa de noticias de la mañana con neuroquininas³ y se pregunta si una droga como esta podría ser útil para ella.

Son los antagonistas de los receptores de neuroquinina que se están estudiando para el tratamiento de los síntomas vasomotores.

¿Se espera que tengan un efecto beneficioso sobre otros síntomas de la menopausia como el SGM?

Comentario

El SGM es común, pues afecta a más del 50% de mujeres posmenopáusicas.¹⁻³ El SGM es el resultado de la deficiencia de estrógenos y puede conducir a cambios en la vagina, los labios mayores/menores, el clítoris, la uretra y la vejiga.

Los síntomas pueden incluir sequedad vaginal, que puede llevar al dolor con el coito; irritación o ardor vaginal; infecciones recurrentes del tracto urinario, y otros síntomas urinarios tales como urgencia urinaria.³

Porque el SGM es común y puede afectar tanto la actividad sexual como el disfrute de la vida,⁴ es importante para los médicos examinar y tratar cuando sea apropiado. Además, el SGM es una condición crónica que puede progresar, a diferencia de otros síntomas de la menopausia, como síntomas vasomotores (SVM), que generalmente mejoran con el tiempo.

Se recomiendan tratamientos efectivos para el SGM, incluyendo lubricantes en el coito. Para síntomas vaginales de leves a moderados,

las mujeres pueden probar, sin receta, cremas hidratantes. Para síntomas más significativos, los tratamientos incluyen estrógenos vaginales de baja dosis (cremas, tabletas o anillos), ospemifeno (un modulador selectivo del receptor de estrógeno) y, más recientemente, dehidroepiandrosterona vaginal.^{3,5} El láser fraccional de CO2 también se está investigando como una opción no hormonal,^{6,7} pero todavía faltan datos longitudinales robustos.

Aunque el SGM comparte con los SVM un enlace con la menopausia y la deficiencia de estrógenos, los mecanismos subyacentes que contribuyen a los síntomas específicos son diferentes.

Originalmente, se creía que los SVM eran causados por estrechamiento de la zona termoneural, con disregulación de la temperatura, o incluso alteraciones en el control térmico local de la piel por el flujo de la sangre⁸⁻¹⁰, pero la investigación más reciente ha identificado una vía neuronal hipotalámica específica, que incluye como explicación las neuronas kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina (KNDy).

Las neuronas KNDy se proyectan a la zona termorreguladora en el núcleo preóptico del cerebro, y en modelos animales, la activación del receptor de neuroquinina B (NK3R), el receptor principal de la neuroquinina B, reduce la temperatura del cuerpo.

Sin estrógeno, estas neuronas se hipertrofian, por lo que se ha propuesto que pueden desempeñar un papel en la generación de los fogajes.¹²

La participación de las neuronas KNDy en la generación de los SVM se demostró aún más en un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que encontró que la infusión intravenosa de neuroquinina B en mujeres premenopáusicas induce sofocos agudamente.¹³ Más recientemente, un centro único, con un ECA de fase 2 de un antagonista oral de NK3R (MLE4901), se

realizó en mujeres posmenopáusicas y se encontró un 45% de reducción en la frecuencia de sofocos con tratamiento comparado con placebo,¹⁴ con el mayor descenso observado para el día 3 (72% de reducción en la frecuencia de sofocos).¹⁵ También informaron reducciones en la severidad de los sofocos, las interferencias y el malestar, sin cambios significativos en dominios de síntomas sexuales.

Otros compuestos similares, incluyendo ESN364 (también llamado fezolinetant) y NT-814, otro antagonista de NK3R, están bajo investigación.

Se necesitan estudios longitudinales más amplios para evaluar adecuadamente la seguridad, la dosificación y la eficacia de estos fármacos antes de que quede claro si serán adecuados para utilizar en la clínica.

Porque los antagonistas de NK3R trabajan centralmente para bloquear la generación de sofocos, automáticamente no afectarían directamente a la SGM. Los antagonistas NK3R han demostrado afectar niveles hormonales, específicamente interrumpiendo la hormona luteinizante pulsátil (LH) en mujeres con ciclos menstruales¹⁷ y reduciendo los niveles de LH cuando se usan en mujeres con SVM.¹⁸

La importancia clínica de estos cambios en LH en mujeres posmenopáusicas no está clara. Teóricamente, podrían llevar a una disminución en la producción de testosterona a partir de las células de la teca ovárica, que afectan potencialmente el funcionamiento sexual,¹⁶ pero eso es especulativo y no ha sido evaluado en estudios.

Más probable, las mujeres tratadas con antagonistas NK3R pueden notar indirectamente un beneficio para otros síntomas de la menopausia, como SGM después de tratar sus molestos SVM, que entonces les permite dormir mejor y experimentar una mejor calidad de vida.

Se asocia suficiente sueño de alta calidad con mejor satisfacción sexual y aumento de la actividad sexual en mujeres posmenopáusicas.

Para los síntomas del SGM, la recomendación corriente es aconsejar a las pacientes sobre tratamientos estándar, basados en la evidencia.

Tranquilizar a las mujeres sobre la seguridad de estos productos y la diferencia en los perfiles de riesgo entre las hormonas sistémicas y los tratamientos vaginales locales de dosis bajas puede ayudar a aliviar a las pacientes; las despreocupa y las hace más dispuestas a probar estos tratamientos efectivos, basados en la evidencia. Incluso algunas mujeres de bajo riesgo con un historial de cáncer de mama que fracasan con los tratamientos no farmacológicos pueden considerar bajas dosis vaginales de estrógeno después de la discusión con sus ginecólogos.²⁰

Referencias

1. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94.
3. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1842-9.
4. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013;10(7):1790-9.
5. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
6. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvovaginal atrophy: a new treatment modality using thermoablative fractional CO2 laser. *Maturitas*. 2015;80(3):296-301.
7. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014;17(4):363-9.
8. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal

- hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas*. 1980;2(2):101-7.
9. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med*. 2005; 118(suppl 12B):124-30.
 10. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(5):603-12.
 11. Rance NE, Young WS 3rd. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology*. 1991;128(5):2239-47.
 12. Skorupskaitė K, George JT, Veldhuis JD, Millar RP, Anderson RA. Neurokinin 3 receptor antagonism reveals roles for neurokinin B in the regulation of gonadotropin secretion and hot flashes in postmenopausal women. *Neuroendocrinology*. 2018;106(2):148-57.
 13. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. Neurokinin B administration induces hot flashes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466.
 14. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809-20.
 15. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018;25(8):862-9.
 16. Faubion SS, Stuenkel CA. Neurokinin 3 receptor antagonists for treatment of vasomotor symptoms: a new panacea or just a flash in the pan? *Menopause*. 2018;25(8):859-61.
 17. Fraser GL, Hoveyda HR, Clarke IJ, et al. The NK3 receptor antagonist ESN364 interrupts pulsatile LH secretion and moderates levels of ovarian hormones throughout the menstrual cycle. *Endocrinology*. 2015;156(11):4214-25.
 18. Fraser GL, Depypere H, Timmerman D, et al. OR16-5: clinical evaluation of the NK3 receptor antagonist fezolinetant (a.k.a. ESN364) for the treatment of menopausal hot flashes. Presented at Endo 2017 Meeting of the Endocrine Society; Orlando, Florida; April 1-4, 2017. <https://endo.confex.com/endo/2017endo/meetingapp.cgi/Paper/32994>. Accessed December 11, 2018.
 19. Kling JM, Manson JE, Naughton MJ, et al. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(6): 604-12.
 20. Faubion SF, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25(6):596-608.

Juliana (Jewel) Kling, MD, MPH, NCMP, FACP
 Assistant Professor of Medicine
 Associate Chair for Research Women's
 Health Internal Medicine
 Mayo Clinic Arizona
 Scottsdale Mayo Clinic Arizona Scottsdale

Conflicto de intereses

La Dra. Juliana Kling no reporta relaciones financieras relevantes.