Rev Obstet Ginecol Venez. 2026; 86 (2): 280-299.
https://doi.org/10.51288/00860211

Antagonistas del receptor de la neuroquinina 3 (fezolinetant) para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. Revisión sistemática

Franklin José Espitia De La Hoz

RESUMEN

Objetivo: *Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de antagonistas del receptor de la neuroquinina 3, para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia.*

Métodos: *Se incluyeron ensayos clínicos con asignación aleatoria, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y metaanálisis. La búsqueda se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (Medline vía PubMed, Central, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews – plataforma Wiley –, entre otras); por medio de términos de búsqueda libres y estandarizados. La investigación se realizado entre 1995 y 2025, sin restricción del tipo de idioma. Tanto la selección de las publicaciones, como la extracción de los datos y el análisis de los mismos, se ejecutó de forma independiente por tres autores y las diferencias ´se resolvieron por medio de consenso.*

Resultados: *Se recuperaron 64 artículos, de los cuales 8 son ensayos clínicos controlados con placebo (6270 mujeres participantes). Las mujeres recibieron fezolinetant (antagonista del receptor de neuroquinina-3). Se detectó evidencia que sugiere que los antagonistas de los receptores de neuroquinina-3 ayudan a disminuir la frecuencia y gravedad de los sofocos en mujeres en menopausia.*

Conclusiones: *A la fecha se ha demostrado una reducción rápida y sustancial de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores de la menopausia, así como mejoría en la calidad de vida con el uso de los antagonistas del receptor de neuroquinina-3, los cuales constituyen una novedosa alternativa frente a la terapia hormonal de la menopausia.*

Palabras clave*: Menopausia; Sistema vasomotor; Terapéutica; Antagonistas del receptor de neuroquinina-3; Eficacia; Seguridad.*

Neurokinin-3 receptor antagonists (fezolinetant) for the treatment of vasomotor symptoms of menopause. A systematic review.

SUMMARY

Objective: *To evaluate the efficacy and safety of neurokinin 3 receptor antagonists for the treatment of vasomotor symptoms of menopause.*

Methods: *Randomized clinical trials, systematic reviews, narrative reviews, and meta-analyses were included. The search was conducted in different electronic databases (Medline via PubMed, Central, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews – Wiley platform–, among others) using free and standardized search terms. The research was conducted between 1995 and 2025, with no language restrictions. Both the selection of publications and data extraction and analysis were performed independently by three authors, and differences were resolved by consensus.*

Results: *64 articles were retrieved, of which 8 were placebo-controlled clinical trials (6270 women participating). The women received fezolinetant (an NK3R receptor antagonist). Evidence was found suggesting that NK3R receptor antagonists help reduce the frequency and severity of hot flashes in menopausal women.*

Conclusions: *To date, a rapid and substantial reduction in the frequency and severity of vasomotor symptoms of menopause has been demonstrated, as well as an improvement in quality of life with the use of NK3R receptor antagonists, which constitute a novel alternative to menopausal hormone therapy.*

Keywords: *Menopause; Vasomotor System; Therapeutics; Neurokinin-3 Receptor Antagonists; Efficacy; Safety.*

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayoría de los países, han mostrado un importante incremento en el envejecimiento de la población; ello ha ocurrido como resultado de una mayor esperanza de vida y a una disminución en las tasas de fertilidad (1). De hecho, cada año, 25

Departamento de Uroginecología y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico, Urogolyn Care, Eje Cafetero; Clínica de Menopausia y Climaterio; Departamento de Sexología Clínica, Hathor, Clínica Sexológica, Armenia – Pereira. Colombia.
Correo para correspondencia: espitiafranklin71@gmail.com

Forma de citar este artículo: Espitia De La Hoz F. Antagonistas del receptor de la neuroquinina 3 (fezolinetant) para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. Revisión sistemática. Rev Obstet Ginecol Venez. 86(2):280-299. DOI: 10.51288/00860211

millones de mujeres en todo el mundo experimentan la menopausia, lo cual dará como resultado 1200 millones de mujeres posmenopáusicas para el 2030, a nivel mundial (2).

La menopausia ocurre en promedio a los 51 años (con variaciones étnicas y regionales) (3, 4). Sin embargo, la transición a la menopausia la experimentan 1,5 millones de mujeres cada año; lo cual, a menudo, implica molestos síntomas vasomotores (sofocos/ fogajes y sudoraciones), además de insomnio, fatiga, mialgias, artralgias, sequedad vaginal, disminución del deseo, entre otros (3, 5). Adicionalmente, el hipoestrogenismo, secundario a la interrupción de la función hormonal ovárica, suele provocar cambios endocrinos, psicológicos, somáticos y atróficos en los tejidos dependientes de estrógenos; y esto conduce a la presencia de alteraciones fisiológicas, las que pueden afectar negativamente la calidad de vida de las mujeres en menopausia (6, 7).

Se estima que la prevalencia total de los síntomas menopáusicos oscila entre el 73,8 % (8) y el 85 %, mientras que las mujeres informan al menos un síntoma menopáusico, y solo el 10 % de esas mujeres buscarían atención médica (9). En las mujeres perimenopáusicas, los síntomas son más comunes (81,70 %) y los tres principales síntomas notificados suelen ser: fatiga (38,08 %), sofocos y sudoración (33,65 %) y dolor articular (28,81 %) (8). Es sabido que el número de mujeres que informaron cinco o más síntomas aumenta de la perimenopausia temprana a la tardía (+14 %), sofocos (+27 %), sudores nocturnos (+17 %) y sequedad vaginal (+17 %) (5).

La duración promedio de los síntomas molestos de la menopausia es de aproximadamente 5,2 ± 3,8 años (mediana: 4 años) (10); sin embargo, pueden estar presentes durante un período más largo y se ha descrito que el 25 % de las mujeres continúan con sofocos hasta más de 5 años después de la menopausia. Un metaanálisis con 35 445 mujeres participantes, en 10 estudios, reporta que el porcentaje de mujeres que experimentan síntomas vasomotores aumenta considerablemente en los 2 años previos a la menstruación final, alcanzando su punto máximo un año después sin regresar a la condición premenopáusica hasta aproximadamente 8 años después. Casi el 50 % de las mujeres reportan síntomas vasomotores 4 años después de la menstruación final, y el 10 % hasta 12 años después (11).

La fisiología de los síntomas vasomotores no está claramente dilucidada, no obstante, la hipótesis más aceptada y difundida argumenta que hay un restablecimiento y estrechamiento del sistema termorregulador en asociación con fluctuaciones o pérdida de la producción de estrógeno; de tal manera que el sistema termorregulador se altera como consecuencia de la disminución de estrógeno, lo cual provoca que el hipotálamo (centro de control de la temperatura) se vuelva más sensible. Este, al percibir una elevación leve de la temperatura, hace que el cuerpo reaccione con vasodilatación, la que genera enrojecimiento y sudoración para intentar enfriar el cuerpo y disipar el calor (12) (figura 1). Otra hipótesis plantea que la disminución de los niveles de estrógeno reduce los niveles de serotonina y, por lo tanto, regula positivamente al receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) (5-HT 2A) en el hipotálamo; en consecuencia, se libera serotonina adicional, causando la activación del propio receptor 5-HT 2A. Esta activación cambia el punto de ajuste de la temperatura y produce sofocos (13). En fin, independientemente de la causa exacta de la molesta sintomatología vasomotora, es indiscutible que tanto la terapia hormonal de la menopausia como los tratamientos no hormonales, pueden resultar útiles para su alivio (14 - 16).

A fecha actual, la terapia hormonal de la menopausia sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas menopáusicos ya que reduce la frecuencia y gravedad de los sofocos entre un 75 % y un 79 %



Figura 1. Fisiopatología de la respuesta termorregulatoria ante el sofoco en la transición menopáusica. Tomado de Freeman y cols. (12).

(17). Desafortunadamente, los riesgos generales para la salud pueden superar los beneficios (18), de tal manera que, cada día, las mujeres optan por terapias no hormonales (19).

Las mujeres que no pueden o no desean usar la terapia hormonal de la menopausia, en la actualidad, cuentan con diversas opciones no hormonales para tratar los síntomas vasomotores, dado que ofrecen una alternativa eficaz y generalmente bien tolerada (19 - 21).

El descubrimiento de la relación entre el receptor de la neuroquinina (NK) y los sofocos (figura 2) ha dado lugar a un rápido desarrollo, desde el laboratorio hasta la práctica clínica, de una nueva clase de compuestos dirigidos al receptor de neuroquinina-3 (NK3R) y sus vías relacionadas (20). El fezolinetant es el primer medicamento de esta clase aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) (22) y el elinzanetant está pendiente de aprobación. Estos agentes han probado ser eficaces contra los sofocos y representan nuevos

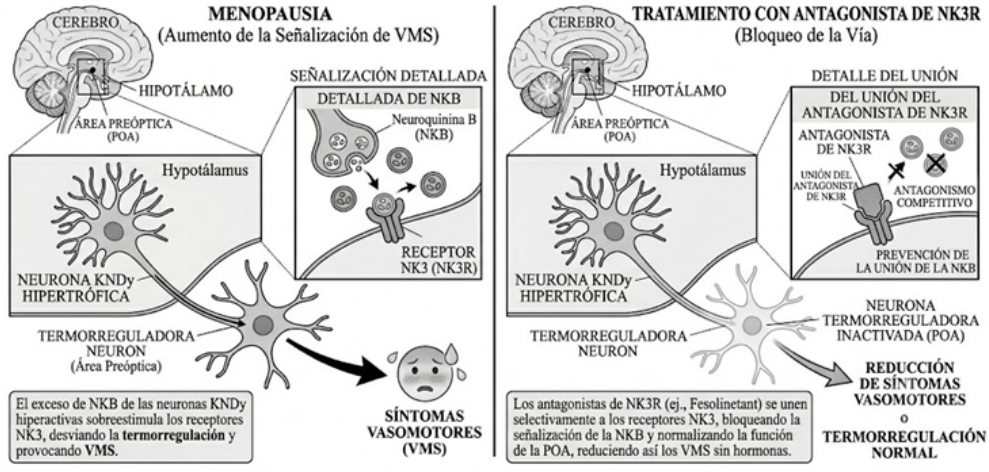


Figura 2. Mecanismo de acción de los antagonistas de NK3R para el tratamiento de los síntomas vasomotores (VMS) de la menopausia. Tomado de Santoro (20).

y prometedores tratamientos no hormonales con un perfil de seguridad favorable y generalmente bien tolerados; adicionalmente, han demostrado mejoras en los resultados del sueño (23 - 25).

En presencia de una apremiante necesidad de un medicamento no hormonal, seguro y eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia, los antagonistas del receptor de neuroquinina-3 (NK3R) ofrecen una estrategia terapéutica única; y el fezolinetant ha demostrado eficacia y un perfil de seguridad favorable en estudios fase 2 y fase 3 (22 - 25); es por eso que el objetivo de esta investigación consistió en evaluar la eficacia y seguridad de la administración de antagonistas del receptor de la neuroquinina 3 (NK3R) para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia; ya que estos fármacos, son un nuevo grupo de agentes terapéuticos (no hormonales) desarrollados para aliviar los síntomas vasomotores (moderados a intensos), asociados a la menopausia; porque actúan sobre los receptores NK3R en el hipotálamo, modulando la actividad de las neuronas asociadas con la termorregulación, reduciendo así la frecuencia y la gravedad de los síntomas vasomotores (26, 27).

MÉTODOS

La pregunta final de investigación de esta revisión se describe en la tabla 1, siguiendo el modelo PICOT, para la búsqueda digital de información en salud (P-*Patient*/paciente; I-*Intervention*/intervención; C-*Comparison*/comparación; O-*Outcome*/desenlace o resultado; T-*Time*/tiempo) (28). Dicha pregunta se refinó con la ayuda de una consulta a tres expertos, donde se definió la necesidad de limitarla a la población de mujeres con síntomas vasomotores moderados a graves, y de no considerar la terapia hormonal de la menopausia como comparador, sino a los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3R). Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

Tipo de población. Estudios que incluyeron mujeres en menopausia con síntomas vasomotores moderados a graves, que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad e incluirlos en la revisión. La investigación abarcó entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de agosto de 2025, sin restricción del tipo de idioma. Se excluyeron posters o *abstracts*, dado que no se contaba con la totalidad de la información sobre las características y los desenlaces de dichas referencias, y estudios con menos de 20 participantes.

Tipo de intervención. La evaluación de interés fue: antagonistas del receptor de la neuroquinina 3 (NK3R) para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia (moderados a graves) y los comparadores fueron: fezolinetant, elinzanetant, osanetant, talnetant y aprepitant y placebo.

En la eficacia se consideraron como desenlaces primarios la disminución de la frecuencia de los síntomas vasomotores y la disminución de la gravedad de los síntomas vasomotores. En la seguridad se consideraron como desenlaces primarios la proporción de daño hepático y la proporción de eventos adversos (tabla 1).

Estrategia de búsqueda. Se hizo una búsqueda de la literatura científica con la ayuda de las siguientes bases de datos: Medline vía PubMed, Central, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews (Plataforma Wiley), EMBASE (Elsevier), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) portal y ClinicalTrials.gov.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda se definieron desde la pregunta PICOT (tabla 1). El

Tabla 1. Pregunta final de investigación y estrategia PICOT

Pregunta	¿Son eficaces los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 para controlar los síntomas vasomotores en las mujeres en menopausia?
P	Mujeres con síntomas vasomotores de la menopausia (moderados a graves)
I	Antagonistas del receptor de la neuroquinina 3 para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia
C	Fezolinetant, Elinzanetant, Osanetant, Talnetant, Aprepitant y Placebo
O	Eficacia Primarios Disminución de la frecuencia de los síntomas vasomotores Disminución de la gravedad de los síntomas vasomotores Secundarios Mejoría en la calidad de vida Mejoría en la función sexual Mejoría en el sueño Seguridad Primarios Proporción de eventos adversos Proporción de daño hepático Secundario Señales de neoplasia reportadas.
T	Conforme a lo descrito en los estudios

primer paso consistió en seleccionar los términos para definir el tipo de población, seguido de los términos de búsqueda para las tecnologías de interés. La selección de los criterios para definir la búsqueda del tipo de población, se hizo a través del vocabulario dinámico y jerárquico de los descriptores (DeCS/MeSH, Emtree); estos fueron: "*Menopause*", "*Vasomotor System*" [Mesh] y "*Therapeutics*". Las palabras clave de interés, que se asociaron por intermedio del operador booleano "OR" fueron: "*Neurokinin-3 Receptor Antagonists*", "*Efficacy*", "*Safety*" y "placebo". Por último, el grupo de palabras clave de búsqueda que definieron el tipo de población de la investigación se unieron con el operador booleano "AND"; también, se hizo una búsqueda manual en "bola de nieve" a partir del listado de referencias de cada publicación seleccionada, en la búsqueda de otros artículos que cumplieran con los criterios de selección planteados.

Tamizaje de referencias y selección de estudios. Antes del proceso de búsqueda, se socializaron los criterios de selección de las publicaciones y se aclararon las dudas con relación al proceso de selección de los artículos. El tamizaje de las referencias fue realizado por tres investigadores (LOS, ODB y FEU) de forma independiente, sin que conocieran los resultados de los otros revisores. *A posteriori*, se compararon las publicaciones seleccionadas por cada uno de los revisores. Las dudas acerca de la selección de los artículos se resolvieron a través de consenso entre los revisores, evaluando nuevamente título y resumen; en caso de necesitar más información se consiguió el texto completo de la publicación para posteriormente tomar la decisión de incluirla o no en la revisión. En caso de haber desacuerdo, se solicitó el apoyo de otro evaluador (GSB).

Evaluación de la calidad de la evidencia. La evaluación de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos se hizo para cada artículo seleccionado, de forma pareada por dos investigadores (LOS y ODB). Las publicaciones escogidas se evaluaron por

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo (RoB-Cochrane)

Estudio	Aleatorización	Ocultamiento	Cegamiento	Datos incompletos	Reporte selectivo	Riesgo global
Depypere 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Fraser 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Santoro 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Lederman 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Johnson 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Neal-Perry 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Schaudig 2024	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Shapiro 2025	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

medio de la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane para detección del riesgo de sesgos (Tabla 2) (29). Si había desacuerdos, se recurrió a otro investigador (GSB). La calidad de la evidencia se evaluó con la herramienta desarrollada por Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group (Tabla 3) (30).

Extracción de datos y síntesis de la evidencia. En la extracción de datos se consideraron los artículos seleccionados. Se extrajo información de las intervenciones, criterios de inclusión/exclusión, número de participantes, edad, características clínicas, tipo de análisis, desenlaces evaluados, aprobación ética, lugar y financiación. Los datos de todos los estudios se organizaron en una tabla de Excel®. Se consideró la información tanto de la eficacia como de los análisis de seguridad especialmente para los eventos adversos.

Tabla 3. Certeza de la evidencia y fuerza de las recomendaciones según el sistema GRADE

Desenlace	Calidad de evidencia	Fuerza
Reducción de frecuencia de síntomas vasomotores	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte a favor
Reducción de gravedad de síntomas vasomotores	Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte a favor
Mejoría de calidad de vida	Moderada ⊕⊕⊕◯	Fuerte a favor
Mejoría del sueño	Moderada ⊕⊕⊕◯	Fuerte a favor
Seguridad global	Moderada ⊕⊕⊕◯	A favor
Seguridad hepática a largo plazo	Baja ⊕⊕◯◯	Condicional

Análisis estadístico. De cada estudio, en los desenlaces categóricos, se extrajo la población y la cantidad de eventos, o la medida de comparación: razón de riesgo (RR), *hazard ratio* (HR), *odds ratio* (OR), con su respectiva medida de dispersión o intervalo de confianza para ser evaluada. Para los continuos, se extrajo el promedio de cada grupo con su medida de dispersión o su diferencia promedio con intervalo de confianza. No se consideraron *a priori* análisis de subgrupos.

Aspectos éticos. Al tratarse de una revisión sistemática de la literatura científica se considera una investigación sin riesgo; de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 (31).

RESULTADOS

La búsqueda en las bases de datos arrastró un total de 128 publicaciones, después de eliminar duplicados se obtuvo un total de 106 referencias. De las cuales se seleccionaron 64 que cumplían con los criterios de inclusión de acuerdo con el título y *abstract* para ser evaluadas en texto completo. Al final, fueron incluidos 8 ensayos clínicos y 13 metaanálisis, para ser incluidos en los análisis cualitativo y cuantitativo. En la figura 3 se muestra el diagrama flujograma PRISMA del tamizaje de las referencias.

Eficacia

Primarios

Disminución de la frecuencia / gravedad de los síntomas vasomotores.

En el año 2019, Depypere y cols. (32), en un estudio de doce semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo; realizado en ocho centros belgas desde septiembre de 2015 hasta octubre de 2016, evaluaron 122 mujeres sanas de entre 40 y 65 años con síntomas vasomotores

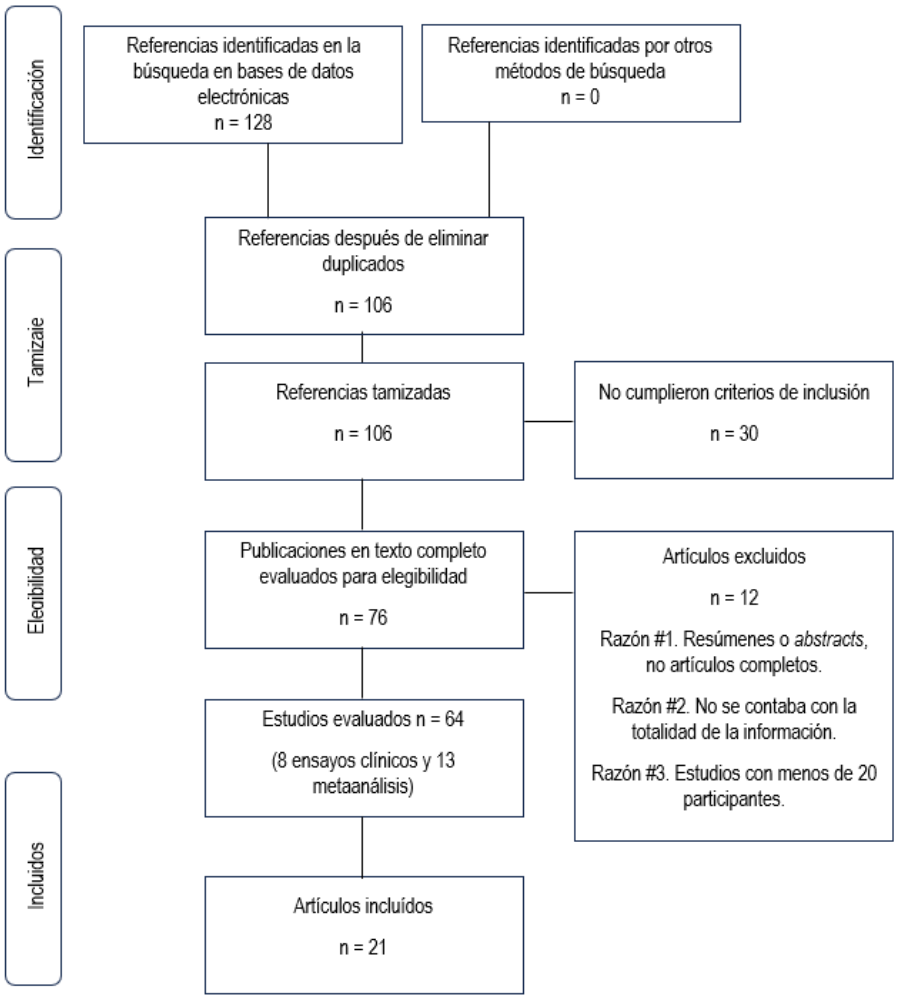


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA para el tamizaje y selección de los artículos

Tabla 4. Resumen de los estudios sobre la eficacia y seguridad de fezolinetant como tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia, n = 6270

Autor	Reclutadas	Metodología	Eficacia	Seguridad
Depypere y cols. (32)	122	Estudio de doce semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Trastornos gastrointestinales
Fraser y cols. (33)	352	Estudio aleatorizado (doble ciego) y controlado con placebo	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Eventos adversos leves a moderados
Santoro y cols. (34)	356	Estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de rango de dosis (VESTA)	Los puntajes del dominio síntomas vasomotores de la Escala Climatérica de Greene mejoraron para la mayoría de las dosis	Las tasas de eventos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento, sin eventos importantes relacionados con la dosis
Lederman y cols. (35)	2.205	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Eventos adversos leves y bien tolerados
Johnson y cols. (36)	500	Ensayo clínico de fase 3, doble ciego, controlado con placebo	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Eventos adversos fueron poco frecuentes
Neal-Perry y cols. (37)	1.830	Estudio de seguridad de fase 3, aleatorizado, doble ciego	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas
Schaudig y cols. (38)	453	Ensayo controlado aleatorizado de fase 3b	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Bien tolerado durante seis meses
Shapiro y cols. (39)	452	Estudio de fase 3b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (DAYLIGHT)	Reducción de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores	Bien tolerado

moderados/graves, de las cuales 87 fueron asignadas aleatoriamente (1:1) a recibir 90 mg de fezolinetant dos veces al día o placebo durante 12 semanas; al final, 80 (92 %) completaron el estudio. En la semana 12, fezolinetant redujo significativamente la puntuación total de los síntomas vasomotores en comparación con placebo (-26,5 frente a -12,2; $p < 0,001$) y disminuyó la frecuencia media de los síntomas vasomotores moderados/graves en cinco episodios al día en comparación con placebo. La gravedad y la frecuencia de los síntomas vasomotores moderados/graves se redujeron desde el primer día de tratamiento. Se observaron mejoras en todas las medidas de calidad de vida. Fezolinetant fue bien tolerado, y el efecto adverso más frecuente estuvo relacionado con trastornos gastrointestinales (n = 6).

En el año 2020, Fraser y cols. (33) realizaron un estudio de fase 2b, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de rango de dosis. Participaron mujeres menopáusicas (40 a 65 años), con síntomas

vasomotores moderados/graves (≥ 50 episodios/semana), se aleatorizaron para recibir fezolinetant 15, 30, 60 o 90 mg dos veces al día (BID) o 30, 60 o 120 mg una vez al día (QD), o placebo durante 12 semanas. De las 352 participantes tratadas, 287 completaron el estudio. Fezolinetant redujo la frecuencia de los síntomas vasomotores moderados/graves de -1,9 a -3,5/día en la semana 4 y de -1,8 a -2,6/día en la semana 12 (todas $p < 0,05$ frente a placebo). La diferencia con respecto al placebo en la puntuación de la gravedad de los síntomas vasomotores fue de -0,4 a -1 en la semana 4 (todas las dosis $p < 0,05$) y de -0,2 a -0,6 en la semana 12 ($p < 0,05$ para 60 y 90 mg BID y 60 mg QD). La respuesta (reducción del 50 %) frente al placebo se logró en el 81,4 % al 94,7 % frente al 58,5 % de las participantes al final del tratamiento (todas las dosis $p < 0,05$). Los eventos fueron en su mayoría leves/moderados; no se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

En el año 2020, Santoro y cols. (34), en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de rango de dosis (VESTA) de 12 semanas, asignaron aleatoriamente a mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores moderados/graves a recibir fezolinetant 15, 30, 60 o 90 mg BID o 30, 60 o 120 mg QD o placebo. Se utilizó la Escala Climatérica de Greene. De las 356 mujeres aleatorizadas, 352 fueron tratadas y analizadas. Una mayor proporción de mujeres que recibieron fezolinetant versus placebo cumplió con las definiciones de respuesta en la semana 12. Para todas las dosis, los cambios desde el inicio en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida específica de la menopausia resultaron superiores (en la semana 4: placebo: -1,8; fezolinetant: rango, -1,9 a -3,6; en la semana 12: placebo: -2,3; fezolinetant: rango, -2,9 a -4,4). Los cambios también se notaron en la Escala de interferencia diaria relacionada con los sofocos (en la semana 4: placebo: -2,2; fezolinetant: rango, -2,5 a -3,8; en la semana 12: placebo: -2,9; fezolinetant: rango, -3,3 a -4,3). Los puntajes del dominio síntomas vasomotores de la Escala Climatérica de Greene mejoraron para la mayoría de las dosis de fezolinetant en comparación con placebo (semana 4, placebo: -1,7; fezolinetant: rango, -2,1 a -3,3; semana 12, placebo: -2,1; fezolinetant: rango, -2,7 a -3,6). El fezolinetant oral se asoció con tasas de respuesta más altas que el placebo y mejoras mayores en la calidad de vida y otras medidas. Las tasas de eventos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento, sin eventos importantes relacionados con la dosis.

En el año 2023, Lederman y cols. (35) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (SKYLIGHT 1). Es un estudio de fase 3, de 12 semanas de duración, con una extensión ciega del tratamiento de 40 semanas para evaluar el mantenimiento del efecto. Este se realizó en 97 centros de EE. UU., Canadá, República Checa, Hungría, Polonia, España y el Reino Unido. Se incluyeron mujeres de entre 40 y 65 años (edad media de 54,4 años), con un promedio de siete o más sofocos moderados a graves al día. Se realizó entre el 11 de julio de 2019 y el 11 de agosto de 2021; se reclutaron 2205 mujeres y se asignaron aleatoriamente (1:1:1): 175 fueron asignadas a placebo, 176 a fezolinetant 30 mg y 176 a fezolinetant 45 mg, a la dosis de una vez al día. En comparación con el placebo, fezolinetant 30 mg y fezolinetant 45 mg redujeron significativamente la frecuencia diaria de los síntomas vasomotores en la semana 4 (-1,87 vs. 0,42; $p < 0,001$ y -2,07 vs. 0,42; $p < 0,001$, respectivamente) y en la semana 12 (-2,39 vs. 0,44; $p < 0,001$ y -2,55 vs. 0,43; $p < 0,001$, respectivamente). En comparación con placebo, fezolinetant 30 mg y 45 mg redujeron significativamente la gravedad de los síntomas vasomotores en la semana 4 (-0,15 vs. 0,06; $p = 0,012$ y -0,19 vs. 0,06; $p = 0,002$, respectivamente); y a la semana 12 (-0,24 vs. 0,08; $p = 0,002$ y -0,20 vs. 0,08; $p = 0,007$, respectivamente). Se observaron mejoras en la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores tras la primera semana y se mantuvieron durante 52 semanas, con ambas dosis. En los resultados finales, a la semana 12, la frecuencia de los síntomas vasomotores diarios se redujo en

comparación con los valores iniciales así: placebo: -35 %, fezolinetant 30 mg: -56 % y fezolinetant 45 mg: -61 %.

Respecto a la seguridad, durante las primeras 12 semanas, se produjeron eventos adversos en 65 (37 %) de las 174 mujeres en el grupo de fezolinetant 30 mg, 75 (43 %) en las 173 en el grupo de fezolinetant 45 mg y 78 (45 %) de las 175 en el grupo placebo. La incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas fue baja (placebo n = 1; fezolinetant 30 mg n = 2; fezolinetant 45 mg n = 0). Dichos eventos adversos fueron generalmente asintomáticos, transitorios y se resolvieron durante el tratamiento o después de la interrupción del mismo.

En el año 2023, Johnson y cols. (36) presentaron un ensayo clínico de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, con una extensión del tratamiento activo a 40 semanas (SKYLIGHT 2), donde se reclutaron mujeres de 40 a 65 años con un promedio mínimo de 7 síntomas vasomotores moderados a graves, por día. Se realizó entre julio de 2019 y abril de 2021. Estas se aleatorizaron a placebo, fezolinetant 30 mg o fezolinetant 45 mg, una vez al día. Las que completaron el estudio fueron reasignadas aleatoriamente a fezolinetant 30/45 mg durante 40 semanas adicionales. Los criterios de valoración de la eficacia fueron: el cambio diario medio desde el inicio hasta la semana 4 y 12 en la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores. Ambas dosis de fezolinetant redujeron de forma estadísticamente significativa la frecuencia/gravedad de los síntomas vasomotores en la semana 4 y 12 frente a placebo. La frecuencia en la reducción media, a las 4 semanas, de fezolinetant 30 mg frente a placebo fue: -1,82 vs. 0,46; $p < 0,001$; y fezolinetant 45 mg; -2,55 vs. 0,46; $p < 0,001$. A las 12 semanas, fezolinetant 30 mg: -1,86 vs. 0,55; $p < 0,001$; fezolinetant 45 mg: -2,53 vs. 0,55; $p < 0,001$. En la gravedad de los síntomas vasomotores, a las 4 semanas, fezolinetant 30 mg: -0,15 vs. 0,06; $p < 0,05$; fezolinetant 45 mg: -0,29 vs. 0,06; $p < 0,001$. A las 12 semanas, fezolinetant 30 mg: -0,16 vs. 0,08; $p < 0,05$; fezolinetant 45 mg: -0,29 vs. 0,08; $p < 0,001$. Desde la primera semana se observó la mejoría en la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores, la cual se mantuvo hasta la semana 52.

Con relación a la seguridad, los eventos adversos fueron poco frecuentes, solo los informaron el 2 %, 1 % y 0 % de las que recibieron fezolinetant 30 mg, fezolinetant 45 mg y placebo, respectivamente. En este estudio, tanto fezolinetant 30 y como fezolinetant 45 mg resultaron eficaces y bien tolerados para tratar los síntomas vasomotores moderados a graves.

En el año 2023, Neal-Perry y cols. (37), en el estudio SKYLIGHT 4, un estudio de seguridad de fase 3, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas (julio de 2019 a enero de 2022) que se llevó a cabo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efecto del fezolinetant sobre la salud endometrial, 1830 mujeres fueron aleatorizadas a placebo, fezolinetant 30 mg y fezolinetant 45 mg una vez al día (1:1:1). Las participantes eran mujeres posmenopáusicas y buscaban tratamiento para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia. Se evaluó la seguridad endometrial en 599 participantes. En el grupo de fezolinetant 45 mg, 1 de 203 participantes tenía hiperplasia endometrial; no hubo casos en el grupo placebo (0/186) o fezolinetant 30 mg (0/210). Se produjo malignidad endometrial en 1 de 210 en el grupo de fezolinetant de 30 mg, sin casos en los demás grupos.

Acerca de los eventos adversos, estos se produjeron en el 64,1 % (391/610) del grupo placebo, el 67,9 % (415/611) del grupo de fezolinetant de 30 mg y el 63,9 % (389/609) del grupo de fezolinetant de 45 mg. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, fueron similares en todos los grupos (placebo, 26/610 [4,3 %]; fezolinetant 30 mg, 34/611 [5,6 %]; fezolinetant 45 mg, 28/609 [4,6 %]). Se produjeron elevaciones de las enzimas hepáticas más de tres veces el límite superior de lo normal en 6 de

583 participantes que recibieron placebo, 8 de 590 que recibieron fezolinetant 30 mg y 12 de 589 que recibieron fezolinetant 45 mg; no se notificaron casos de lesión hepática grave con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) más de tres veces el límite superior normal y bilirrubina total más de dos veces el límite superior normal, sin elevación de la fosfatasa alcalina y sin ninguna otra razón para explicar la condición. Los resultados de este estudio (SKYLIGHT 4) confirman la seguridad y tolerabilidad del fezolinetant durante 52 semanas y respaldan su uso continuo.

En el año 2024, Schaudig y cols. (38) realizaron un ensayo clínico controlado aleatorio de fase 3b, con 453 participantes de 40 a 65 años con síntomas vasomotores moderados a graves asociados con la menopausia, el cual involucró a 16 países, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del fezolinetant 45 mg frente a placebo, una vez al día, durante 24 semanas. Un grupo de 370 (81,7 %) mujeres completaron el estudio (fezolinetant = 195 y placebo = 175). Los conjuntos de análisis completos y de seguridad comprendieron 452 participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. La edad media fue de 54,5 ± 4,7 años. En la semana 24, el fezolinetant redujo significativamente la frecuencia (-1,93; IC95 %: -2,64 a -1,22; $p < 0,001$) y la gravedad de los síntomas vasomotores (-0,39; IC95 %: -0,57 a -0,21; $p < 0,001$). En la semana 24, el grupo de fezolinetant reportó una mayor reducción en los trastornos del sueño (puntuación total PROMIS SD-SF 8b) en comparación con placebo (-2,5; IC95 %: -3,9 a -1,1; $p < 0,001$). Desde la primera semana se observaron mejorías con respecto al placebo.

Respecto a los eventos adversos se detectaron en 147 (65,0 %) en el grupo fezolinetant y 138 (61,1 %) en el grupo placebo); en los graves: 10 (4,4%) y 8 (3,5 %), respectivamente. Los más comunes en el grupo de fezolinetant fueron COVID-19 (30; 13,3 %), cefalea (20; 8,8 %) y fatiga (13; 5,8 %). Concluyeron que el fezolinetant es eficaz y bien tolerado, durante un período de seis meses, para tratar los síntomas vasomotores moderados a graves en mujeres consideradas no aptas para la terapia hormonal de la menopausia.

En el presente año, Shapiro y cols. (39) presentaron los resultados de un estudio de fase 3b, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración y controlado con placebo (DAYLIGHT). Las participantes fueron mujeres de ≥ 40 a ≤ 65 años con síntomas vasomotores de moderados a graves, consideradas no aptas para la terapia hormonal de la menopausia (contraindicaciones, precaución, interrupciones o aversión), se aleatorizaron 1:1 para recibir placebo o fezolinetant 45 mg una vez al día. En total, 452 mujeres recibieron al menos una dosis del fármaco (placebo n = 226; fezolinetant n = 226). Los resultados mostraron reducciones estadísticamente significativas en la frecuencia/gravedad de los síntomas vasomotores en el grupo de fezolinetant versus placebo en la semana 24. Se observaron mejoras en la semana 24 en el grupo de fezolinetant versus placebo en: puntuación total de PROMIS SD SF (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form) 8b: -2,5; IC 95 %: -3,9 a -1,1; $p < 0,001$); puntuación total de MENQOL (Menopause Quality of life): -0,44; IC95 %: -0,69 a -0,18; $p < 0,001$) y dominios de WPAI-VMS (Work Productivity and Activity Impairment - Vasomotor Symptoms; deterioro de la actividad [$p < 0,001$], pérdida general de productividad laboral [$p = 0,036$] y presentismo [$p = 0,002$]). Una mayor proporción de participantes en el grupo de fezolinetant informaron cambios positivos en la alteración del sueño (PGI-C SD Patient Global Impression of Change-, $p < 0,001$), la gravedad de la alteración del sueño (PGI-S SD, $p = 0,042$) y síntomas vasomotores (PGI-C VMS, $p < 0,001$) en comparación con placebo. Los resultados de DAYLIGHT demuestran que las reducciones en la frecuencia de VMS con el tratamiento con fezolinetant se asociaron con mejoras en la calidad de vida (39).

Secundarios

Mejoría en la calidad de vida.

En una revisión sistemática y metaanálisis, Chavez y cols. (40) investigaron la eficacia y seguridad de fezolinetant para el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a graves asociados con la menopausia. En comparación con placebo, en el seguimiento de 12 semanas, fezolinetant redujo significativamente la frecuencia diaria de los síntomas vasomotores. Además, mejoró significativamente la calidad de vida (-0,42; IC95 %: -0,58 a -0,26) y la alteración del sueño (-1,10; IC95 %: -1,96 a -0,24).

En su metaanálisis, Bonga y cols. (41) encontraron que fezolinetant redujo significativamente la frecuencia de los síntomas vasomotores. La diferencia para fezolinetant en comparación con placebo para la puntuación del MENQOL fue de -0,60 (IC 95 %: -0,92 a -0,28). El fezolinetant se asoció con mejoría en la calidad del sueño en comparación con el placebo.

En una revisión sistemática y metaanálisis, Elnaga y cols. (42) mostraron que fezolinetant redujo la frecuencia de los episodios y la puntuación de gravedad de los síntomas vasomotores. Estas reducciones se reflejaron positivamente en la puntuación de calidad de vida específica de la menopausia (-0,46; IC 95 %: -57 a -0,34) y (-0,37; IC95 %: -0,48 a -0,25) en las semanas 4 y 12 respectivamente.

Mejoría en el sueño.

En las 1022 mujeres de los estudios SKYLIGHT 1 y 2; la puntuación total media de PROMIS SD-SF-8b al inicio fue de 26,80, mejoró a 23,21 y 22,68 en las semanas 4 y 12, respectivamente, lo que refleja una mejoría en los trastornos del sueño. Los hallazgos respaldados por los resultados específicos de SKYLIGHT 2, mostraron que fezolinetant 45 mg, pero no fezolinetant 30 mg, redujo significativamente las alteraciones del sueño (36).

Mejoría en la función sexual.

En el estudio DAYLIGHT, Shapiro y cols. (39) evaluaron la función sexual de las participantes (n = 226 grupo placebo y n = 226 grupo fezolinetant 45 mg); reportaron que no hubo diferencias en el cambio desde el inicio entre fezolinetant 45 mg y placebo en las semanas 4, 12, 16 o 24 en la puntuación total o las puntuaciones de los dominios del FSFI (Índice de Función Sexual Femenina).

Seguridad

Primarios

Proporción de eventos adversos.

Para este desenlace, Rahman y cols. (43) hicieron una revisión sistemática y metaanálisis. Encontraron que no hubo diferencia significativa en los eventos adversos relacionados con el fármaco (RR: 1,21; IC95 %: 0,90–1,63; p = 0,21), sin embargo, reportaron un ligero aumento con fezolinetant. Los abandonos relacionados con el fármaco fueron nuevamente similares en los 2 grupos. El sangrado uterino tuvo una menor incidencia, mientras que los eventos endometriales y la hepatotoxicidad mostraron una tendencia creciente estadísticamente insignificante en el grupo de fezolinetant.

En la revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados publicada por Akhtar y cols. (44), los autores no se observaron diferencias significativas en los eventos adversos a las 12 semanas de tratamiento entre fezolinetant y placebo. Por su parte, AlBarakat y cols. (45) reportaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre fezolinetant y placebo con respecto a la ocurrencia de

cualquier evento adverso (OR = 1,01; p = 0,81) ni grave (OR = 1,57, p = 0,90). Por su parte, Elhusein y cols. (46), informaron que el fezolinetant en dosis de 90 mg dos veces al día, 30 mg una vez al día o 45 mg una vez al día no mostró una diferencia significativa en la tasa de eventos adversos que llevaran a la interrupción permanente del tratamiento, en comparación con placebo.

Proporción de daño hepático.

En un análisis agrupado de tres estudios aleatorizados de fase 3, Kagan y cols. (47), en un total de 952 participantes que recibieron placebo, 1100 que recibieron fezolinetant 45 mg y 1103 que recibieron fezolinetant 30 mg, reportaron que la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el fármaco y los retiros del tratamiento asociados fue baja. Se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en el 1,5 % – 2,3 % de las participantes tratadas con fezolinetant. Estas elevaciones fueron típicamente asintomáticas y transitorias, y se resolvieron con el tratamiento o la interrupción del mismo, sin evidencia de daño hepático grave inducido por el fármaco. Sin embargo, en el plazo de un año tras su aprobación, se detectó un caso de hepatitis colestásica mixta con síntomas e ictericia en una paciente que tomaba fezolinetant. El episodio se produjo en los 54 días siguientes al inicio del tratamiento con fezolinetant y se resolvió una vez suspendido el fármaco. Debido a este caso, se reforzó la advertencia sobre la lesión hepática inducida por fármacos y se hicieron recomendaciones más explícitas respecto a la preselección y el seguimiento de los pacientes; de ahí que, recientemente la FDA de los Estados Unidos y la EMA (European Medicines Agency) emitieran cada una, una advertencia sobre el riesgo poco común de lesión hepática grave con el uso de fezolinetant (48).

En correspondencia con lo anterior, Nuthi y cols. (49) concluyeron que el análisis de electrofilicidad global y local confirma el mayor potencial de reactividad del metabolito fezo-carbeno (ω = 2,77 eV). Las diferencias en la electrofilicidad local (Δω c +) confirman la mayor reactividad del anillo de tiadiazol, fluorofenilo y triazolopiperazina en los metabolitos fezo-carbeno, fezo-epoxi y fezo-pip-dehidro respectivamente. Las reacciones con nucleófilos modelo (MeOH, H_2O, $MeNH_2$ y MeSH) muestran que es probable que el fezo-carbeno forme aductos de tiol. Dichos resultados proporcionan información vital sobre los mecanismos metabólicos de la hepatotoxicidad del fezolinetant y es probable que sean útiles para el diseño de análogos menos tóxicos.

Secundario

Señales de neoplasia reportadas.

En meses recientes, algunos autores expresaron su preocupación sobre la seguridad del antagonista del receptor de neuroquinina 3 (NK3R), fezolinetant, en particular en lo referente al riesgo de neoplasias (50). Estas preocupaciones derivan de los resultados en el número de neoplasias informadas en las participantes de los estudios SKYLIGHT 1 y 2.

En respuesta a las preocupaciones sobre el riesgo observado de neoplasias, se han hechos diferentes análisis (37, 47, 51, 52). Adicionalmente se hizo un análisis exhaustivo que incluyó a 1463 y 3314 mujeres que recibieron placebo o fezolinetant, respectivamente (436 recibieron ambos). El análisis, junto con una evaluación de las características carcinógenas clave (53), arrojó que la evidencia disponible hasta el momento no demuestra un aumento del riesgo de neoplasias atribuible a fezolinetant. La afirmación se respalda en los cortos períodos de latencia hasta el diagnóstico, la heterogeneidad del tipo de tumor, el historial previo de factores de riesgo/neoplásicos y la presencia de etiologías basales alternativas observadas para las neoplasias (51, 52). Adicionalmente, no se

observó evidencia del potencial carcinogénico durante las investigaciones preclínicas. No se conoce ningún agente que pueda ser responsable de la fisiopatología infrecuente y diversa de las neoplasias notificadas. Los datos posteriores a la comercialización concuerdan con los resultados clínicos observados, y no se ha identificado ninguna señal de neoplasia desde la primera aprobación en mayo de 2023. En fin, no se conoce ningún agente que pueda ser responsable de la fisiopatología infrecuente y diversa de las neoplasias notificadas (54).

DISCUSIÓN

En la presente investigación se realiza una revisión sistemática de literatura científica, para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de antagonistas del receptor de la neuroquinina 3 (NK3R) para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. En relación con la eficacia, en diferentes grupos poblacionales de mujeres, el fezolinetant redujo la frecuencia de los síntomas vasomotores en todos los factores intrínsecos y extrínsecos (40 - 42, 55). Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en términos de eficacia, mientras que el perfil de seguridad fue comparable al placebo (23, 24, 36, 38).

En cuanto a la seguridad, se evidenció que, durante el período doble ciego, el 40 % (fezolinetant 30 mg), el 36 % (fezolinetant 45 mg) y el 32 % (placebo) de las mujeres informaron sobre eventos adversos. La cefalea fue el más común en los grupos de fezolinetant (3 % para fezolinetant 30 mg y 4 % para fezolinetant 45 mg, frente a 2 % del placebo). Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes y los informaron el 2 %, el 1 % y el 0 % de las mujeres que recibieron fezolinetant 30 mg, fezolinetant 45 mg y placebo, respectivamente. Los adversos que llevaron a la interrupción del fármaco no fueron graves, y los informaron el 1 %, el 3 % y el 1 % de las mujeres que recibieron fezolinetant 30 mg, fezolinetant 45 mg y placebo, respectivamente. Estos destacaron: fatiga y dolor orofaríngeo en 1 participante y alexitimia en 1 participante en el grupo de fezolinetant 30 mg, artralgia en 1 participante; dolor abdominal, hematoquecia, náuseas, vómitos y colitis en 1 participante; aumento del índice internacional normalizado (INR) en 1 participante; náuseas en 1 participante; y aumento de ALT en 1 participante en el grupo de fezolinetant 45 mg; y aumento del apetito y sofocos en 1 participante en el grupo placebo (37, 47, 50).

Con relación a la eficacia de fezolinetant, Johnson y cols. (36) observaron una reducción diaria de 2 a 3 episodios de síntomas vasomotores desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo. La eficacia del fármaco fue persistente y las reducciones en la frecuencia de los síntomas vasomotores se mantuvieron durante el período de extensión de 40 semanas. Los resultados confirman los hallazgos de Depypere y cols. (32) y de Fraser y cols. (33), ambos ensayos clínicos de fase 2, que reportaron reducciones significativas en la puntuación total de los síntomas vasomotores en comparación con placebo, así como disminución en la frecuencia de los síntomas vasomotores moderados/graves. Con relación a esto, en su metaanálisis Rahman y cols. (43) reportaron una reducción significativa en la frecuencia media diaria de síntomas vasomotores en las semanas 4 y 12 (-2,36; IC95 %: -2,85 a -1,87; $p < 0,00001$, para la semana 12), así como disminución significativa en las puntuaciones de la gravedad de los síntomas vasomotores en el grupo de tratamiento. Los hallazgos son concordantes a los publicados por Cucinella y cols. (24) en su revisión sistemática. Este revisó y analizó los estudios SKYLIGHT 1 y 2 así como el DAYLIGHT. Con lo cual se alinea Santoro y cols. (56) en su análisis agrupado, al resaltar la eficacia del fezolinetant frente a placebo para reducir la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores debidos a la menopausia en mujeres no aptas para la terapia hormonal.

En la revisión sistemática y metaanálisis de red bayesiano para comparar la eficacia de fezolinetant 45 mg y terapia hormonal y no hormonal para los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas, Morga y cols. (57) encontraron que los cambios en la frecuencia de los síntomas vasomotores no mostraron diferencias significativas entre fezolinetant 45 mg y ninguno de los 27 regímenes de terapia hormonal estudiados. El fezolinetant 45 mg redujo la frecuencia de eventos de síntomas vasomotores (moderados a graves) por día, significativamente más que todos los tratamientos no hormonales evaluados: paroxetina 7,5 mg (1,66; IC95 %: 0,63 a 2,71), desvenlafaxina 50 a 200 mg (1,12; IC95 %: 0,10–2,13] a 2,16; IC95 %: 0,90–3,40) y gabapentina ER 1800 mg (1,63; IC95 %: 0,48–2,81]), y significativamente más que placebo (2,78; IC95 %: 1,93–3,62]). La tibolona 2,5 mg (el único régimen de terapia hormonal evaluable en cuanto a gravedad) redujo significativamente la gravedad de los síntomas vasomotores en comparación con fezolinetant 45 mg. Este redujo significativamente la gravedad de los síntomas vasomotores en comparación con desvenlafaxina 50 mg y placebo, y no mostró diferencias significativas con dosis más altas de desvenlafaxina ni con gabapentina de liberación prolongada (ELP) 1800 mg. Para tasas de respuesta ≥ 75 %, fezolinetant 45 mg fue menos eficaz que la tibolona 2,5 mg y que la combinación de estrógenos conjugados 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg, no mostró diferencias significativas con respecto a otros regímenes no hormonales estudiados y fue superior a la desvenlafaxina 50 mg y placebo.

Por su parte, Oliveira y cols. (58), en una revisión sistemática y metaanálisis de red bayesiano de eficacia y seguridad, incluyeron 41 ensayos controlados aleatorizados (n = 14 743; edad promedio de 53,4 años) y reportaron que los estrógenos conjugados sintéticos (1,25 mg) mostraron la mayor reducción en la frecuencia de los síntomas vasomotores (-5,69; IC 95 %: -7,93 a -3,38), mientras que la drospirenona 0,5 mg + estradiol 0,5 mg fue la más eficaz para la gravedad (-1,06; IC95 %: -1,39 a -0,72). La mayoría de los tratamientos tuvieron perfiles de seguridad similares al placebo, aunque el estradiol 0,5 mg + didrogesterona 2,5 mg se asoció con más eventos adversos (RR: 1,56; IC95 %: 1,16 a 2,24). No se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves. Destacaron a los estrógenos conjugados sintéticos y el gel transdérmico de estradiol como los más efectivos para la frecuencia, mientras que la drospirenona + estradiol fue la más efectiva para la gravedad. El fezolinetant y el elinzanetant mostraron una eficacia moderada.

El estudio MOONLIGHT I, un estudio de fase 3, aleatorizado y doble ciego, Ruan y cols. (59) evaluaron grupo de mujeres del este de Asia. Incluyeron con 301 participantes posmenopáusicas con síntomas vasomotores de moderados a graves (frecuencia media mínima en los 10 días previos a la aleatorización: ≥ 7/día o 50/semana) quienes recibieron fezolinetant 30 mg/día o placebo (semanas 1 – 12), seguido de una fase de extensión abierta con fezolinetant 30 mg/día (semanas 13 – 24). La diferencia en el cambio de la media con respecto al valor inicial en la frecuencia diaria de síntomas vasomotores frente a placebo fue de -0,65; IC95 %: -1,41 a 0,12 en la semana 4 y de -0,55; IC95 %: -1,35 a 0,26 en la semana 12. Las diferencias en el cambio de la media con respecto al valor inicial en la puntuación de la gravedad de los síntomas vasomotores frente a placebo fueron de -0,06; IC95 %: -0,14 a 0,03 y -0,13; IC95 %: -0,27 a 0,01 en las semanas 4 y 12, respectivamente. Se produjeron eventos adversos graves en el 0,7 % de las participantes que recibieron fezolinetant entre las semanas 1 y 12, en comparación con el 1,3 % de las que recibieron placebo. El perfil de seguridad general fue consistente con el observado en los ensayos de fase 3 SKYLIGHT 1 y SKYLIGHT 2 y en SKYLIGHT 4. En conclusión, el fezolinetant no redujo la frecuencia ni la gravedad de los síntomas vasomotores en comparación con placebo en mujeres posmenopáusicas en este estudio. Esta diferencia se puede explicar tanto por la dosis utilizada (30 mg) como por las diferencias regionales en cómo las mujeres experimentan o perciben los síntomas vasomotores y su tratamiento.

Finalmente, se ha definido y reconocido al fezolinetant como un fármaco de precisión (60); ya que es un antagonista selectivo del receptor NK3R que bloquea la unión de la neuroquinina B a las neuronas KNDy y a las neuronas de las áreas termorreguladoras (26, 61 - 63), restaurando la sensibilidad normal del centro termorregulador del hipotálamo, debido a que actúa sobre los mecanismos relacionado con los síntomas vasomotores (61, 62). Esto fue reafirmado por Nappi y cols. (64) al utilizar datos agrupados de los dos estudios de fase 3 (SKYLIGHT 1 y 2), donde un porcentaje mayor de pacientes en los grupos de fezolinetant 30 mg y 45 mg que en el grupo placebo, lograron una reducción de al menos el 50 %, 75 %, 90 % y 100 % de la frecuencia de síntomas vasomotores desde el inicio hasta las semanas 4 y 12.

La principal fortaleza de esta investigación consistió en el uso de una metodología de revisión sistemática, para buscar y sintetizar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta. El hecho de que la revisión considera reclutar estudios del tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, representa otra fortaleza para darle validez al estudio. La amplia búsqueda de literatura científica, acrecentada por medio de "bola de nieve", pretendió reclutar todas las publicaciones de relevancia, sin que ello se pudiera garantizar con absoluta certeza. Con relación a las debilidades, la no inclusión de población colombiana, en los estudios seleccionados, es una potencial limitación, si bien inevitable dado que no existen investigaciones hechas en Colombia con este tipo de fármacos; por otra parte, esto ejerce un efecto marginal sobre los resultados.

CONCLUSIONES

El fezolinetant, un antagonista oral del receptor de neuroquinina 3 (NK3R) para el tratamiento de los síntomas vasomotores (moderados a graves) debidos a la menopausia, a lo largo de los diferentes ensayos clínicos, ha demostrado un favorable desempeño tanto en eficacia como en seguridad.

Las bondades del fezolinetant se deben a que, hasta la fecha de esta revisión, ha reportado una rápida y sustancial disminución de la frecuencia y gravedad de los síntomas vasomotores, así como mejoras asociadas en la calidad de vida relacionada con la salud.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3R), ofrecen una nueva alternativa (no hormonal) para el tratamiento de los síntomas vasomotores, sin los potenciales riesgos de la terapia hormonal de la menopausia.

FINANCIACIÓN

Esta investigación fue autofinanciada.

AGRADECEMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Lilian Orozco Santiago, Omaira De Ángel Bolañps, Franklin Espitia Ureche y a Gonzalo Silva Barreto por su colaboración en los procesos de tamizaje de referencias, evaluación metodológica y revisión crítica del manuscrito.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, *et al.* The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet. 2016;387(10033):2145-2154. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.

2. Bojar I, Lyubinets O, Novotny J, Stanchak Y, Tiszczenko E, Owoc A, *et al.* Intensification of menopausal symptoms among female inhabitants of East European countries. Ann Agric Environ Med. 2016;23(3):517-24. DOI: 10.5604/12321966.1219198.
3. Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia y caracterización de los síntomas de la menopausia en mujeres climatéricas del Eje Cafetero (Colombia), 2018-2020. Univ Med. 2022;63(3). DOI: 10.11144/Javeriana.umed63-3.smmc
4. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
5. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2000;96(3):351-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00930-3.
6. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, *et al*. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2009;16(5):860-9. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181a3cdaf.
7. Espitia De La Hoz FJ. Calidad de vida en mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia en el Quindío, Colombia. Rev Col Endoc Diab Metabol. 2023; 10(1):6-21. DOI: 10.53853/encr.10.1.761
8. Du L, Xu B, Huang C, Zhu L, He N. Menopausal Symptoms and Perimenopausal Healthcare-Seeking Behavior in Women Aged 40-60 Years: A Community-Based Cross-Sectional Survey in Shanghai, China. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2640. DOI: 10.3390/ijerph17082640.
9. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas. 1992;14(2):103-15. DOI: 10.1016/0378-5122(92)90003-m.
10. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause. 2009;16(3):453-7. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
11. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. J Gen Intern Med. 2008;23(9):1507-13. DOI: 10.1007/s11606-008-0655-4.
12. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, *et al*. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. Obstet Gynecol. 2007;110(2Pt1):230-40. DOI: 10.1097/01.AOG.0000270153.59102.40.
13. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. Curr Oncol. 2010;17(1):81-6. DOI: 10.3747/co.v17i1.473.
14. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023;30(6):573-590. DOI: 10.1097/GME.0000000000002200.
15. Umland EM. Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. J Manag Care Pharm. 2008;14(3 Suppl):14-9. DOI: 10.18553/jmcp.2008.14.S6-A.14.
16. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. Am Fam Physician [Internet]. 2016 [consultado 23 de junio de 2025];94(11):884-889. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2016/1201/p884
17. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(4):CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.
18. 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. 2002;288(3):321-33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
19. Zalles L, Santoro N. Nonhormonal treatments for vasomotor symptoms. Curr Opin Obstet Gynecol. 2025;37(5):326-331. DOI: 10.1097/GCO.0000000000001050.
20. Santoro N. Novel nonhormonal treatments for vasomotor symptoms of menopause. Curr Opin Obstet Gynecol. 2025;37(4):193-197. DOI: 10.1097/GCO.0000000000001035.
21. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, *et al*. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2006;295(17):2057-71. DOI: 10.1001/jama.295.17.2057.
22. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause [Internet]. Maryland: The US Food and Drug Administration (FDA); 2023 [consultado 21 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause
23. de Oliveira HM, Diaz CAV, Barbosa LM, Flávio-Reis VHP, Zamora FV, Goncalves BJ. Efficacy and safety of fezolinetant and elinzanetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2025;195:108220. DOI: 10.1016/j.maturitas.2025.108220.

24. Cucinella L, Cassani C, Tedeschi S, Memoli S, Martini E, Nappi RE. A profile of safety and efficacy of fezolinetant for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Expert Rev Clin Pharmacol. 2025;18(5):247-258. DOI: 10.1080/17512433.2025.2495951.
25. Menegaz de Almeida A, Oliveira P, Lopes L, Leite M, Morbach V, Alves Kelly F, *et al*. Fezolinetant and Elinzanetant Therapy for Menopausal Women Experiencing Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2025;145(3):253-261. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005812.
26. Cucinella L, Tedeschi S, Memoli S, Cassani C, Martini E, Nappi RE. Pharmacokinetic evaluation of fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms caused by menopause. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2025;21(2):105-113. DOI: 10.1080/17425255.2024.2416046.
27. Lee A. Fezolinetant: First Approval. Drugs. 2023;83(12):1137-1141. DOI: 10.1007/s40265-023-01917-1.
28. Rios LP, Ye C, Thabane L. Association between framing of the research question using the PICOT format and reporting quality of randomized controlled trials. BMC Med Res Methodol. 2010;10:11. DOI: 10.1186/1471-2288-10-11.
29. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
30. Schuneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook [Internet]. Gradepro.org; 2013 [consultado 30 de junio de 2025]. Disponible en: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html
31. Resolución 8430 de 1993. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; 1993 [consultado 23 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/biblioteca/resolucion-8430-de-1993pdf
32. 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. 2019;104(12):5893-5905. DOI: 10.1210/jc.2019-00677.
33. 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. 2020;27(4):382-392. DOI: 10.1097/GME.0000000000001510.
34. Santoro N, Waldbaum A, Lederman S, Kroll R, Fraser GL, Lademacher C, *et al*. Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). Menopause. 2020;27(12):1350-1356. DOI: 10.1097/GME.0000000000001621.
35. 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. 2023;401(10382):1091-1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
36. 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. 2023;108(8):1981-1997. DOI: 10.1210/clinem/dgad058.
37. 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. Obstet Gynecol. 2023;141(4):737-747. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005114.
38. Schaudig K, Wang X, Bouchard C, Hirschberg AL, Cano A, Shapiro CMM, *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. 2024;387:e079525. DOI: 10.1136/bmj-2024-079525. Erratum in: BMJ. 2024;387:q2623. DOI: 10.1136/bmj.q2623.
39. Shapiro CMM, 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. 2025;193:108159. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108159.
40. Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, Hohl A, de Moraes FCA, Schmidt PHS, *et al*. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. Climacteric. 2024;27(3):245-254. DOI: 10.1080/13697137.2024.2334083.
41. Bonga KN, Mishra A, Maiti R, Padhy BM, Meher BR, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Fezolinetant for the Treatment of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: A Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2024;143(3):393-402. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005508.
42. Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettreby AM, Ramadan A.

Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to Menopause.: A systematic review and Meta-Analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024;297:142-152. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.

43. Rahman UA, Kashif TB, Usman M, Rana M, Hasanain M, Anjum MU, *et al*. Efficacy and safety of fezolinetant, a neurokinin-3 antagonist, in treating vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2023;102(50):e36592. DOI: 10.1097/MD.0000000000036592.
44. Akhtar SMM, Ali A, Khan MS, Khan V, Fareed A, Saleem SZ, *et al*. Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Gynaecol Obstet. 2024;166(3):969-983. DOI: 10.1002/ijgo.15467.
45. AlBarakat MM, Feras AlSamhori J, Abdelaziz A, Elrosasy A, Elzeftawy MA, Ahmed Youssef R, *et al*. Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2025;38(4):535-546. DOI: 10.1080/08998280.2025.2491894.
46. Elhusein AM, Fadlalmola HA, Abedelwahed HH, Elshaikh AA, Banaga AE, Alrahman MHF, *et al*. Menopausal symptom management: Fezolinetant's varied doses provide effective relief for vasomotor symptoms in women - A meta-analysis of 3291 participants. Afr J Reprod Health. 2024;28(3):99-113. DOI: 10.29063/ajrh2024/v28i3.11.
47. 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. 2025;42(2):1147-1164. DOI: 10.1007/s12325-024-03073-8.
48. Safety update: EMA and FDA warn of liver problems with fezolinetant. Drug Ther Bull. 2025;63(3):36. DOI: 10.1136/dtb.2024.000070.
49. Nuthi A, Mishra G, Dixit VA. Carbene reactive metabolite explains the hepatotoxicity of the hot flashes drug fezolinetant: A DFT investigation. Bioorg Chem. 2025;157:108291. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108291.
50. Douxfils J, Boretti E, Beaudart C, Dogné JM. Letter to the Editor Regarding: Safety of Fezolinetant for Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Due to Menopause: Pooled Analysis of Three Randomized Phase 3 Studies. Adv Ther. 2025;42(8):4089-4091. DOI: 10.1007/s12325-025-03242-3.
51. Neal-Perry G, Santoro N, Cano A, Nappi RE, Shapiro M, Ottery FD. Totality of evidence refutes neoplasm risk with fezolinetant. Lancet. 2024 May 18;403(10440):1987-1988. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00709-8.
52. Shapiro CMM, Neal-Perry G, Santoro N, Cano A, Nappi RE, Ottery FD. RE: How safe is fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms? Can Fam Phis [Internet]. 2024 [consultado 21 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.cfp.ca/content/70/4/245/tab-e-letters#re-how-safe-is-fezolinetant-for-the-treatment-of-vasomotor-symptoms.
53. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, *et al*. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. Environ Health Perspect. 2016;124(6):713-21. DOI: 10.1289/ehp.1509912.
54. Kagan R, Cano A, Nappi RE, English ML, Mancuso S, Wu X, *et al*. Response to: Letter to the Editor Regarding: Safety of Fezolinetant for Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Due to Menopause: Pooled Analysis of Three Randomized Phase 3 Studies. Adv Ther. 2025;42(8):4092-4095. DOI: 10.1007/s12325-025-03243-2.
55. 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. 2024;31(4):247-257. DOI: 10.1097/GME.0000000000002340.
56. 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. 2025;41(2):375-384. DOI: 10.1080/03007995.2025.2470752.
57. Morga A, Ajmera M, Gao E, Patterson-Lomba O, Zhao A, Mancuso S, *et al*. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. Menopause. 2024;31(1):68-76. DOI: 10.1097/GME.0000000000002281.
58. Oliveira AF, Saraiva CA, Ruelas MG, Queiroz I, Iqbal A, de Souza Gaio G, *et al*. Pharmacological Treatments for Menopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2025;312:114552. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2025.114552.
59. Ruan X, Bai W, Ren M, Kim T, Lee JY, Chuang FC, *et al*. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause among women in East Asia: a phase 3 randomized study (MOONLIGHT I). J Int Med Res. 2024 May;52(5):3000605241247684. DOI: 10.1177/03000605241247684.
60. Nappi RE, Cagnacci A, Di Carlo C, Genazzani AD,

Villa P, Simoncini T. Targeting vasomotor symptoms with the new drug fezolinetant - an expert overview. Gynecol Endocrinol. 2025;41(1):2526560. DOI: 10.1080/09513590.2025.2526560.

61. Roberts MZ, Andrus MR. Fezolinetant: a novel nonhormonal therapy for vasomotor symptoms due to menopause. Expert Opin Pharmacother. 2024;25(9):1131-1136. DOI: 10.1080/14656566.2024.2375039.
62. Onge ES, Phillips B, Miller L. Fezolinetant: A New Nonhormonal Treatment for Vasomotor Symptoms. J Pharm Technol. 2023;39(6):291-297. DOI: 10.1177/87551225231198700.
63. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Expert Opin Investig Drugs. 2021;30(7):681-694. DOI: 10.1080/13543784.2021.1893305.
64. Nappi RE, Johnson KA, Stute P, Blogg M, English M, Morga A, *et al*. Treating moderate-to-severe menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant: analysis of responders using pooled data from two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2). Menopause. 2024;31(6):512-521. DOI: 10.1097/GME.0000000000002354.

Recibido 9 de octubre de 2025
Aprobado para publicación 14 de junio de 2026