

Artículo de Revisión

Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación del ciclo menstrual de mujeres en etapa perimenopáusica

Physiology of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in the regulation of the menstrual cycle in perimenopausal women

Brisayda Torrealva Lázaro^{1,a}, Ariana Silva Carranza^{1,a}, Nayely Soto Aguilar^{1,a}, Jheremy Teodoro Maza^{1,a} ; Oscar Lenin López Amaya^{1,b}

Filiación:

1. Escuela profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú.

a. Estudiante de medicina

b. Profesor.

Correspondencia: Lenin Amaya L., olopeza@uns.edu.pe

ID ORCID de los autores

Silva Carranza Ariana Valeria

<http://orcid.org/0009-0005-5691-7883>

Soto Aguilar Nayely Xiomara

<http://orcid.org/0009-0009-4844-5846>

Teodoro Maza Jheremy Jherly

<http://orcid.org/0009-0006-8854-9429>

Torrealva Lázaro Brisayda Mabet

<http://orcid.org/0009-0006-4800-6104>

Oscar Lenin López Amaya

<http://orcid.org/0000-0002-4200-5120>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 05-12-2025.

Aceptado: 15-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

Se describe la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), su regulación neuroendocrina y su papel en la variabilidad del ciclo menstrual durante la perimenopausia. Se realizó una revisión narrativa centrada en la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta hipofisaria de FSH y LH, la esteroidogénesis ovárica y los cambios asociados al envejecimiento ovárico. La perimenopausia se caracteriza por una alteración progresiva de la retroalimentación negativa, con disminución de inhibina B y hormona antimülleriana, fluctuaciones de estradiol y elevación irregular de FSH, lo que favorece ciclos anovulatorios e irregularidad menstrual. Asimismo, la variabilidad hormonal impacta el sistema nervioso central, modulando neurotransmisores, termorregulación y metabolismo cerebral. Comprender estos mecanismos permite explicar los síntomas neuroendocrinos y orientar estrategias clínicas basadas en educación hormonal, manejo individualizado y vigilancia metabólica.

Palabras clave: Perimenopausia; eje hipotálamo-hipófisis-ovario; gonadotropinas; estradiol; fisiología reproductiva. (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

This review describes the physiology of the hypothalamic–pituitary–ovarian (HPO) axis, its neuroendocrine regulation, and its role in menstrual cycle variability during the perimenopausal transition. A narrative review was conducted focusing on pulsatile GnRH secretion, pituitary responses of FSH and LH, ovarian steroidogenesis, and age-related ovarian changes. Perimenopause is characterized by progressive disruption of negative feedback mechanisms, with decreased inhibin B and anti-Müllerian hormone levels, marked estradiol fluctuations, and irregular elevations of FSH, leading to anovulatory cycles and menstrual irregularity. Hormonal variability also affects the central nervous system, modulating neurotransmitters, thermoregulation, and cerebral metabolism. Understanding these mechanisms helps explain neuroendocrine symptoms and supports clinical strategies based on hormonal education, individualized management, and metabolic monitoring.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus (DM II); Obesity; HCV; HBV; HIV; Hepatic Steatosis; Gender. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La fisiología reproductiva femenina está determinada por la acción coordinada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), el cual regula de manera precisa la maduración folicular, la ovulación y la preparación endometrial para una eventual gestación. Este eje integra señales neuroendocrinas y moleculares, sustentadas en la liberación pulsátil de GnRH, la secreción de LH y FSH, y la síntesis de esteroides ováricos como el estradiol y la progesterona, lo que asegura la continuidad del ciclo menstrual en la mujer sana (1).

La perimenopausia constituye una etapa de transición dentro de la vida reproductiva, caracterizada por la progresiva variabilidad de los ciclos menstruales. Este periodo abarca desde el inicio de la irregularidad menstrual hasta un año después de la última menstruación (FMP) y suele dividirse en dos fases: una temprana, con ciclos relativamente regulares, y una tardía, marcada por períodos prolongados de amenorrea hasta llegar al FMP (2). Su duración es variable, oscilando entre 1 y 5 años, y culmina en la menopausia, definida tras 12 meses de ausencia menstrual (3).

Durante la perimenopausia, los cambios hormonales no siguen una trayectoria lineal. En lugar de un descenso constante, los niveles de estradiol y progesterona presentan fluctuaciones y picos, mientras que la secreción de cortisol refleja

la interacción del eje HHO con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (4). Estas variaciones endocrinas se acompañan de un incremento progresivo de las gonadotropinas, en especial de la FSH, considerada un marcador clave de la transición reproductiva. La LH y la FSH no solo actúan en el ovario, sino también en tejidos extragonadales como hueso, hígado, vasos sanguíneos y cerebro, lo que amplía su impacto en la fisiología femenina más allá de la fertilidad (5).

En este contexto, la regulación del ciclo menstrual en la mujer perimenopáusica no puede entenderse como una simple pérdida de hormonas sexuales, sino como un proceso complejo de retroalimentaciones dinámicas. La evidencia longitudinal demuestra que la perimenopausia implica una sucesión de oscilaciones hormonales que reflejan la disminución gradual de la reserva ovárica y la adaptación del eje HHO (6).

El estudio fisiológico de esta etapa en mujeres sanas ofrece una perspectiva única para comprender los mecanismos que sostienen la homeostasis reproductiva, integrando la neurofisiología, la endocrinología y los procesos moleculares que caracterizan la transición hacia el fin de la vida fértil. Además, su análisis reviste gran importancia clínica y científica, ya que permite entender mejor la base fisiológica en los cambios de

la transición reproductiva y comprender estos mecanismos permite avanzar en el manejo integral de la salud femenina durante esta etapa de transición.

El presente artículo tiene como objetivo fundamentar la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación del ciclo menstrual de mujeres en etapa perimenopáusica, integrando los niveles neuroendocrinos, celular y molecular, con el fin de comprender los mecanismos de control reproductivo durante esta etapa de transición.

El estudio de la fisiología del eje HHO durante la perimenopausia resulta esencial para comprender los mecanismos que regulan el ciclo menstrual en mujeres sanas en una etapa de transición reproductiva (2,3,6). Lejos de reducirse a una simple “pérdida hormonal”, este proceso refleja la capacidad de adaptación neuroendocrina del organismo femenino, en el que los pulsos de GnRH, la secreción de FSH y LH y la producción de estrógenos y progesterona experimentan fluctuaciones significativas que impactan tanto en la dinámica del ciclo menstrual como en la interacción con otros ejes hormonales, como el hipotálamo-hipófisis-adrenal (1,4).

Desde una perspectiva académica y científica, esta revisión bibliográfica aporta una visión integral de los cambios fisiológicos de la perimenopausia, integrando niveles celulares, moleculares y neuroendocrinos (1, 5). Ello contribuye a fortalecer la formación médica, diferenciar procesos fisiológicos normales de alteraciones clínicas y generar un marco de referencia actualizado que sustente una práctica profesional más precisa y fundamentada.

En el plano social y cultural, este estudio es igualmente relevante, ya que la perimenopausia suele estar rodeada de tabúes y prejuicios que la asocian con deterioro o pérdida de feminidad (7). Reconocerla como un proceso fisiológico de transición, y no como un trastorno, permite resignificar esta etapa de la vida femenina, promover una educación sanitaria adecuada y mejorar la calidad de vida de las mujeres mediante un enfoque preventivo, empático e integral. En conjunto, la comprensión y divulgación de los procesos fisiológicos de la perimenopausia no solo fundamenta la importancia biomédica de este eje,

sino que también ofrece herramientas para una atención clínica y social más justa, respetuosa y humanizada (2,6).

La regulación del ciclo menstrual depende del eje HHO, que coordina la secreción pulsátil de GnRH y la liberación de FSH y LH, responsables del crecimiento folicular y la producción de estradiol y progesterona (1). Con la edad disminuye la reserva folicular y se altera la sensibilidad del eje, generando fallas en la retroalimentación hormonal y cambios propios de la perimenopausia (8).

El envejecimiento ovárico es variable entre mujeres y está influido por factores genéticos, metabólicos y ambientales (3). A nivel celular, el estrés oxidativo y el deterioro mitocondrial reducen la producción hormonal y modifican la dinámica del ciclo menstrual (8,4), explicando la diversidad en la aparición de síntomas vasomotores y emocionales.

Durante la perimenopausia son frecuentes los ciclos anovulatorios y las variaciones en su duración. Ciclos mayores de 40 días son un marcador clave de la transición menopáusica (8). El sistema STRAW+10 ayuda a clasificar con precisión estas etapas (9).

Las fluctuaciones de estradiol afectan neurotransmisores como serotonina, dopamina y GABA, influyendo en sueño, memoria, termorregulación y estado de ánimo (3). La disminución estrogénica aumenta el estrés oxidativo y favorece síntomas cognitivos y emocionales (3,6).

La secreción hormonal se vuelve altamente variable debido al agotamiento folicular, lo que altera la estabilidad del eje HHO (6). Factores como IMC, tabaquismo, etnicidad y estilo de vida también modulan síntomas metabólicos, vasomotores y psicológicos (10). Los sofocos se relacionan con cambios en el centro termorregulador mediado por neuronas KNDy.

Finalmente, la menopausia marca el cese de la función ovárica, con caída de estradiol e inhibinas y aumento sostenido de FSH y LH por pérdida de retroalimentación negativa (11), lo que explica síntomas persistentes como sofocos, cambios genitourinarios y alteraciones óseas.

MARCO TEÓRICO

Fisiología normal del eje HHO

El eje HHO constituye una unidad funcional integrada que depende de interacciones anatómicas y fisiológicas precisas. El hipotálamo, localizado en la base del cerebro, contiene neuronas especializadas que sintetizan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), un decapeptido cuya liberación pulsátil determina el funcionamiento correcto del eje reproductor. Estas

neuronas se agrupan principalmente en los núcleos arcuato y preóptico, desde donde proyectan sus axones hacia la eminencia media. Dado que no existe una conexión nerviosa directa con la hipófisis anterior, la comunicación se realiza a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario, una red de capilares que transporta la GnRH hacia la adenohipófisis (1). La GnRH posee una vida media muy corta (2–4 minutos), por lo que su

secreción pulsátil es indispensable: la frecuencia y amplitud de estos pulsos determinan si la hipófisis producirá preferentemente LH o FSH. Pulsos

rápidos estimulan la liberación de LH, mientras que pulsos más lentos favorecen la secreción de FSH (12).

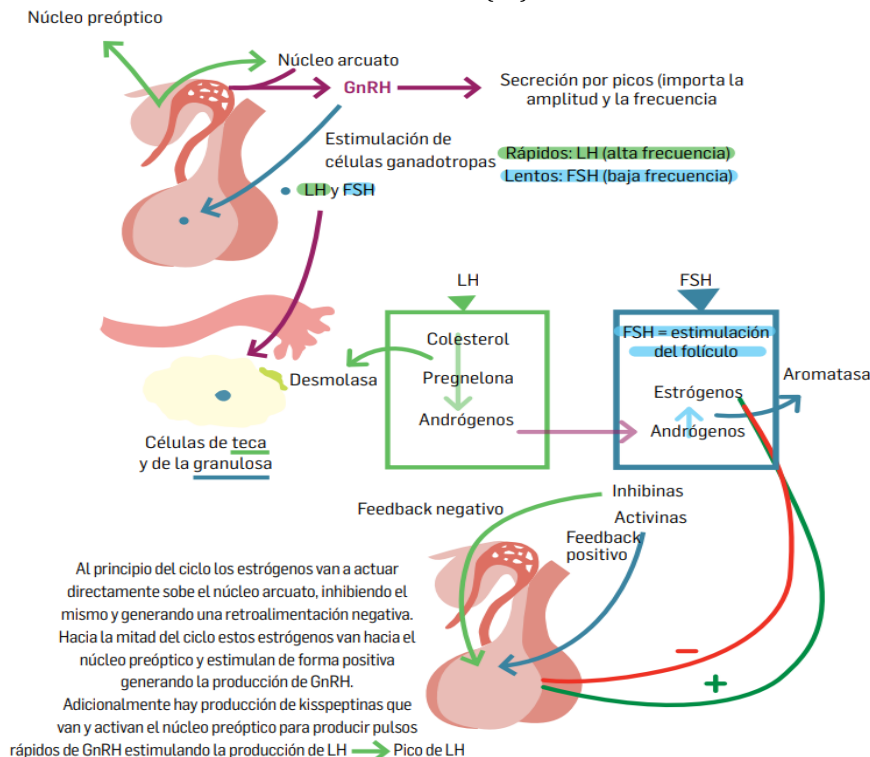


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario (1)

La acción de la GnRH sobre células gonadotropas depende de un receptor acoplado a proteína G, activando segundos mensajeros como IP3, diacilglicerol y AMPc, promoviendo el ingreso y liberación de calcio intracelular necesario para la exocitosis hormonal (12). El eje incluye mecanismos de retroalimentación largos, cortos y ultracortos que modulan la secreción hormonal, donde los esteroides ováricos desempeñan un papel clave. La regulación local se complementa con la inhibina, activina y folistatina, péptidos derivados principalmente de las células de la granulosa que modulan la FSH: la inhibina la suprime selectivamente, la activina la estimula, y la folistatina inhibe su acción uniéndose a la activina (1).

En el ovario, la FSH y la LH actúan sobre un sistema coordinado de dos células. La LH estimula las células de la teca para producir andrógenos, que luego las células de la granulosa aromatizan a estrógenos bajo el estímulo de la FSH (1).

El ciclo folicular inicia varios meses antes de la ovulación, cuando un grupo de folículos comienza a crecer de manera coordinada. Desde la vida fetal existe un número limitado de folículos que disminuye progresivamente desde los 6-7 millones iniciales hasta aproximadamente 300 000 en la pubertad, de los cuales solo unos 400-500 llegarán a ovular. En los primeros días del ciclo, la FSH rescata de la atresia a un grupo de folículos (reclutamiento), que luego avanzan hacia los

estadios preantral y antral (1). La selección del folículo dominante se logra gracias a un aumento local de estrógenos y a su acción dual: positivamente sobre el folículo en crecimiento e inhibiendo sistémicamente la FSH, provocando la atresia de los folículos no seleccionados (1).

A medida que el folículo preovulatorio crece, aumenta la producción de estrógenos, alcanzando un pico sostenido que supera los 200 pg/mL durante aproximadamente 50 horas. Este nivel elevado genera un inusual efecto positivo sobre el hipotálamo y la hipófisis, desencadenando el pico de LH, evento esencial para la ovulación (1). La ovulación se produce cuando el folículo rompe su pared tras una serie de procesos inflamatorios, enzimáticos y vasculares estimulados por la LH. Posterior a la ovulación, las células de la granulosa y la teca se luteinizan formando el cuerpo lúteo, estructura endocrina transitoria encargada de la producción de progesterona. Esta hormona prepara el endometrio para la implantación y, si no ocurre embarazo, el cuerpo lúteo degenera entre los días 9 y 11 postovulatorios, disminuyen los niveles de progesterona, estradiol e inhibina A, y se libera nuevamente la FSH para iniciar un nuevo ciclo (1).

El ciclo menstrual refleja estos cambios ováricos a nivel del endometrio, que atraviesa una fase proliferativa bajo estímulo estrogénico y una fase secretora dependiente de la progesterona (1). Las variaciones en la duración del ciclo son frecuentes en la adolescencia y la perimenopausia, pero en la

etapa reproductiva suele mantenerse entre 24 y 38 días, con sangrado entre 4 y 8 días (1). El funcionamiento integrado del eje hipotálamo-hipófisis-ovario es fundamental para la función menstrual y reproductiva, y cualquier alteración en la secreción de GnRH, en la respuesta hipofisaria o en la función ovárica puede originar múltiples patologías endocrinas y ginecológicas (12).

Envejecimiento ovárico y disminución de la reserva folicular

El envejecimiento ovárico es un proceso fisiológico progresivo que acompaña a la mujer desde la vida fetal hasta el final de su vida reproductiva. Este fenómeno se caracteriza por una disminución cuantitativa y cualitativa de los folículos ováricos, que constituyen la unidad funcional y estructural del ovario.

Desde la etapa intrauterina se forman entre seis y siete millones de folículos primordiales, pero al momento del nacimiento esta cifra se reduce a aproximadamente uno a dos millones por un proceso continuo de atresia. Para la pubertad sobreviven alrededor de 300 000 folículos, de los cuales solo entre 400 y 500 llegarán a completar la ovulación durante la vida reproductiva. Esta pérdida constante se acelera significativamente a partir de los 35-38 años, cuando la reserva folicular desciende a niveles críticos que marcan el inicio de las etapas finales del envejecimiento ovárico (4).

La disminución de la reserva folicular no implica únicamente una reducción en el número de folículos disponibles, sino también un deterioro progresivo de la calidad ovocitaria. Los ovocitos envejecidos presentan alteraciones estructurales del huso meiótico, fallos en la segregación cromosómica y un incremento notable de aneuploidías. Este deterioro se relaciona con el daño acumulado en el ADN nuclear y mitocondrial, lo que afecta directamente la viabilidad del embrión y reduce las tasas de implantación. Así, el envejecimiento ovocitario constituye una de las causas principales de la disminución de la fertilidad y del aumento del riesgo reproductivo en mujeres mayores de 35 años (8).

En términos celulares, el envejecimiento ovárico está condicionado por un incremento del estrés oxidativo en el microambiente folicular. Los radicales libres, junto con la disminución de los sistemas antioxidantes endógenos, generan un daño acumulativo en las membranas, proteínas y material genético del ovocito. Este desequilibrio oxidativo promueve la atresia folicular y compromete la competencia del ovocito para completar adecuadamente la meiosis. Paralelamente, se ha demostrado que la disfunción mitocondrial es un elemento central en el envejecimiento ovárico. Las mitocondrias, responsables de la producción de ATP necesario para la maduración del ovocito, exhiben mutaciones progresivas en su ADN y una disminución en su capacidad bioenergética con el

avance de la edad. Esto deteriora la dinámica mitocondrial, reduce la distribución adecuada de energía y limita la capacidad del ovocito para sostener la división meiótica, favoreciendo errores cromosómicos y fallos reproductivos (8).

Los cambios endocrinos que acompañan al envejecimiento ovárico también son fundamentales. La disminución de folículos en crecimiento reduce la producción de inhibina B y estradiol, hormonas que normalmente ejercen retroalimentación negativa sobre la FSH. Como resultado, la FSH aumenta progresivamente en los primeros días del ciclo menstrual, lo que inicialmente estimula la maduración folicular, pero con menor eficacia debido a la baja sensibilidad de los folículos envejecidos. La respuesta disminuida a la FSH y LH se traduce en ciclos anovulatorios, cuerpos lúteos deficientes y menor producción de progesterona. Estos cambios endocrinos explican la irregularidad menstrual característica de la transición hacia la menopausia y la disminución de la capacidad reproductiva (4).

En las etapas finales del envejecimiento ovárico, descritas como trayectorias funcionales divergentes, el ovario experimenta cambios anatómicos y funcionales más drásticos. El estroma ovárico adquiere mayor fibrosis, se reduce el volumen ovárico y se observa una disminución marcada del número de folículos antrales. La corteza ovárica se adelgaza y el tejido intersticial pierde su organización estructural, lo que compromete aún más la función endocrina y gametogénica del órgano. Además, se generan variaciones individuales en la velocidad del deterioro, lo cual explica por qué mujeres de la misma edad pueden mostrar niveles distintos de reserva ovárica y patrones menstruales diferentes. Estos trayectos divergentes están influenciados por factores genéticos, metabólicos y ambientales que modulan la vulnerabilidad del ovario al daño oxidativo, la reparación del ADN y la eficiencia mitocondrial (4).

Finalmente, la hormona antimülleriana (AMH) es uno de los marcadores más confiables para evaluar la reserva folicular durante el envejecimiento. Dado que la AMH es secretada por folículos preantrales y antrales pequeños, su descenso progresivo refleja con precisión la disminución de la cohorte folicular. La AMH cae años antes de la aparición de irregularidades menstruales, lo que la convierte en un indicador precoz del envejecimiento ovárico y en una herramienta clínica de gran utilidad para estimar la capacidad reproductiva y el tiempo aproximado hacia la transición menopáusica (8).

En conjunto, el envejecimiento ovárico constituye un proceso complejo, multifactorial y progresivo que involucra cambios anatómicos, endocrinos, celulares y moleculares. La reducción acelerada de la reserva folicular, el deterioro ovocitario, la disfunción mitocondrial, el aumento del estrés oxidativo y la alteración en las retroalimentaciones hormonales convergen para producir una

disminución gradual de la fertilidad y una transición hacia ciclos irregulares que culminan finalmente en la menopausia.

Fisiología del eje HHO durante la perimenopausia

El eje HHO durante la perimenopausia, muestra una reconfiguración multifactorial: el número de folículos en reserva disminuye progresivamente, con declive de AMH e inhibina B que reduce la retroalimentación inhibitoria sobre FSH; como resultado hay una elevación compensatoria de FSH y aumentos variables de LH que reflejan la pérdida de sensibilidad hipotalámica a los estrógenos. Sin embargo, la perimenopausia no es una simple reducción lineal de hormonas: el estradiol presenta fluctuaciones intensas e impredecibles —incluyendo picos altos intercalados con caídas marcadas— mientras la progesterona tiende a disminuir de forma sostenida por mayor frecuencia de ciclos anovulatorios; estas alteraciones explican la amplia variabilidad de patrones menstruales y síntomas entre mujeres. (3,9)

La desorganización del patrón pulsátil de GnRH en perimenopausia se explica por la pérdida de la retroalimentación negativa efectiva: con menos folículos que producen inhibinas y estradiol sostenido, las neuronas KNDy y las vías hipotalámicas modifican su actividad (mayor frecuencia e irregularidad de pulsos), lo que conduce a respuestas hipofisarias más erráticas y a una secreción gonadotrópica más elevada y variable; a su vez, la alteración del balance kisspeptina/NKB/dinorfina se relaciona tanto con los sofocos como con la alteración del pulso GnRH. (7,11)

Además de estas alteraciones neuroendocrinas, la esteroidogénesis cambia: a medida que la función folicular declina hay una reorientación relativa de

las vías delta-4 y delta-5 y un mayor aporte suprarrenal de precursores (DHEAS, androstenediona) que modifica la mezcla de esteroides circulantes —en etapas tardías se observa mayor correlación de LH con andrógenos y una asociación negativa de FSH con estradiol—; esto contribuye a un fenotipo hormonal donde los andrógenos no caen tan rápidamente como los estrógenos y donde estrona (metabolito periférico) puede tener mayor relevancia. (4)

La variabilidad en la duración y el patrón del sangrado menstrual durante la perimenopausia es una consecuencia directa de lo anterior: los ciclos pueden acortarse (por rescate precoz de folículos) o alargarse (por anovulación u oligo/amenorrea), y los cambios más marcados en la longitud del ciclo tienden a aparecer en los años más próximos a la última menstruación, con un gran aumento de ciclos largos en el año final antes de la FMP (última menstruación) estas características pueden usarse como marcadores clínicos de proximidad a la menopausia. (5)

A nivel ovárico celular y molecular, el envejecimiento ovárico que subyace a la perimenopausia implica reducción de la reserva primordial y de los grupos de folículos en crecimiento, disminución de la calidad ovocitaria (daño mitocondrial y fragmentación/lesión de ADNmt), aumento del estrés oxidativo y remodelación estromal (fibrosis e inflamación local) que alteran la comunicación ovocito-granulosa y la esteroidogénesis. Estos procesos explican por qué la fertilidad declina antes que la producción estrogénica deje de ser clínicamente aparente y por qué la AMH y el recuento de folículos antrales son marcadores útiles de reserva, mientras que FSH aumenta conforme la inhibina B cae. (9,10)

Tabla 1. Comparación entre etapa reproductiva vs etapa perimenopáusica

Variable	Etapa reproductiva	Perimenopausia
Reserva folicular (AMH/AFC)	AMH estable; AFC adecuado	AMH ↓; AFC ↓; variabilidad marcada
Inhibina B	Normal; inhibe FSH	↓ → FSH ↑ temprano
Estradiol (E2)	Picos predecibles	Fluctuante, impredecible
Progesterona	Fase lútea regular	↓ por anovulación
FSH / LH	Patrones normales	FSH ↑, LH variable
GnRH	Pulsos regulares	Pulsos desorganizados
Esteroidogénesis	Vía delta-4	↑ delta-5; andrógenos relativos ↑
Endometrio	Proliferativo → secretor	Desincronizado; sangrado irregular
Síntomas	Mínimos	Sofocos, insomnio, labilidad
Mecanismos celulares	DDR eficiente	Estrés oxidativo ↑; DDR ↓
Eje HPA	Estable	Influencia del cortisol variable

*Elaboración propia. **AMH:** Hormona antimülleriana. **AFC:** Conteo de folículos antrales. **FSH:** Hormona folículo-estimulante. **LH:** Hormona luteinizante. **DDR:** Respuesta al daño del ADN (*DNA Damage Response*). **HPA:** Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Finalmente, la suma de hipometabolismo neuronal, neuroinflamación, estrés oxidativo, disfunción en neurotransmisores y alteraciones hipotalámicas convierte a la perimenopausia en una “transición neurológica”, en la cual los cambios endocrinos se reflejan directamente en síntomas emocionales, cognitivos, autonómicos y metabólicos. La evidencia indica que esta etapa representa una ventana de vulnerabilidad cerebral que puede influir en la salud neurológica a largo plazo (3,12).

Caracterización clínica del ciclo menstrual perimenopáusico y sistema STRAW+10

La perimenopausia se define como la etapa de transición alrededor de la menopausia en la que comienzan a observarse cambios progresivos en la regularidad de los ciclos menstruales, en el perfil hormonal y en la aparición de síntomas que impactan la calidad de vida. Abarca los años previos a la última menstruación y los primeros años posteriores, constituyendo el inicio del climaterio y un periodo de “cambios fisiológicos espectaculares” en el que se incrementan también riesgos crónicos como la osteoporosis (14). En la práctica clínica se distingue una fase de perimenopausia temprana, en la que los ciclos aún son relativamente frecuentes, pero empiezan a variar en duración y cantidad, con ovulación intermitente, y una perimenopausia tardía, caracterizada por intervalos prolongados de amenorrea, mayor irregularidad del sangrado y aumento de la intensidad de los síntomas vasomotores y neuropsicológicos (2,13,14).

El sistema STRAW+10 se ha incorporado en revisiones clínicas como StatPearls y en el trabajo de Santoro como marco para clasificar el envejecimiento reproductivo y describir la transición menopáusica (2,13). Estas revisiones resaltan que la perimenopausia engloba la transición menopáusica temprana y tardía, definida sobre todo por el patrón de sangrado: primero por una mayor variabilidad en la longitud del ciclo y, más adelante, por episodios de amenorrea prolongada (2,13). El esquema enfatiza que el criterio principal para la etapa es la clínica del sangrado menstrual, mientras que los marcadores hormonales se consideran complementarios más que determinantes, de modo que el diagnóstico en la práctica se basa en la historia menstrual y el contexto sintomático más que en un único valor de laboratorio (2,13,14).

Desde el punto de vista del ciclo, uno de los cambios más precoces es la alteración de la duración y regularidad de los ciclos menstruales. Al inicio puede observarse un ligero acortamiento de la fase folicular, con ciclos algo más cortos; conforme progresa la transición, los ciclos se vuelven irregulares, alternando periodos de ciclos relativamente normales con episodios de oligomenorrea o amenorrea, y en la perimenopausia tardía son típicos los intervalos

prolongados sin menstruación seguidos de sangrados irregulares o abundantes, configurando un patrón de sangrado anómalo perimenopáusico (2,13,14). Estos cambios reflejan la pérdida de coordinación entre la reserva folicular y el eje hipotálamo hipófisis ovario, con alternancia de ciclos ovulatorios, oligoovulatorios y francamente anovulatorios (2,14).

La base endocrina de estos fenómenos es el agotamiento progresivo de la reserva folicular, con disminución de la producción de estradiol e inhibinas por el ovario. La caída de inhibina B y estradiol reduce la retroalimentación negativa sobre la hipófisis y conduce a una elevación sostenida de FSH, mientras que los niveles de LH se modifican en menor grado (2,13). No obstante, la reducción del estradiol no es lineal: se describen fluctuaciones amplias y erráticas, con picos elevados y fases de hipoestrogenismo marcado, lo que contribuye tanto a la irregularidad del ciclo como a la coexistencia de síntomas de déficit y de “exceso relativo” de estrógenos (2,13). En la medida en que aumentan los ciclos anovulatorios, disminuye la formación de cuerpos lúteos funcionales y se instaura una insuficiencia relativa de progesterona en la fase lútea; el endometrio queda expuesto de forma intermitente a estímulos estrogénicos sin una estabilización progestacional adecuada, favoreciendo el sangrado uterino irregular o disfuncional típico de la perimenopausia (2,14).

Clínicamente, la combinación de alteraciones del patrón de sangrado, elevación de FSH con estradiol fluctuante y ciclos anovulatorios se acompaña de un conjunto de síntomas característicos. Las revisiones destacan que los sofocos y las sudoraciones nocturnas son los síntomas vasomotores más frecuentes y afectan a una elevada proporción de mujeres, con impacto relevante sobre el sueño y la calidad de vida (2,13).

Se añaden síntomas neuropsicológicos como irritabilidad, ansiedad, trastornos del sueño, labilidad afectiva y dificultades de concentración, con mayor riesgo de síntomas depresivos durante la perimenopausia que en la etapa premenopáusica (2). La disminución estrogénica progresiva favorece además el desarrollo de síntomas genitourinarios (sequedad vaginal, dispareunia, urgencia y polaquiuria), junto con otros síntomas como cefaleas, fatiga, artralgias y cambios en la composición corporal, en un contexto de aumento de riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular descrito en las monografías de climaterio (2,13,14). En conjunto, la perimenopausia se configura como una etapa claramente delimitada del ciclo vital femenino, cuyo entendimiento clínico apoyado en la clasificación STRAW+10 es esencial para el diagnóstico oportuno y el abordaje individualizado de las mujeres en transición menopáusica (2,13,14).

DISCUSIÓN

Los hallazgos analizados muestran que la perimenopausia es una etapa de inestabilidad neuroendocrina más que un simple tránsito reproductivo. La fluctuación del estradiol desorganiza el eje HHO y se expresa en manifestaciones emocionales, cognitivas y autonómicas. Hormaza et al. señalan que los cambios en la retroalimentación estrogénica alteran la dinámica de GnRH y FSH, generando anovulación y variabilidad extrema del estradiol que marca el inicio de la transición (1).

Desde una perspectiva neurobiológica, esta oscilación estrogénica altera procesos que habitualmente se mantienen finamente regulados. Casteel et al. demostraron que la caída intermitente del estradiol modifica la función de sistemas monoaminérgicos, especialmente serotonina y noradrenalina, lo que explica la alta prevalencia de irritabilidad, ansiedad y trastornos del sueño observados durante esta etapa (12). La evidencia de Grub y colaboradores añade que esta vulnerabilidad emocional no es únicamente un fenómeno subjetivo, sino el resultado de un desacoplamiento entre receptores estrogénicos, metabolismo energético neuronal y plasticidad sináptica, fenómeno que predispone a disfunción cognitiva y disminución de la resiliencia neuropsicológica (6).

La termorregulación, uno de los síntomas más distintivos del climaterio, también emerge como un reflejo directo de esta inestabilidad neuroendocrina. La hiperactividad de las neuronas KNDy, inducida por la pérdida de retroalimentación estrogénica, ha sido descrita por Kawakita et al. como el mecanismo clave detrás de los sofocos, confirmando que el climaterio es un proceso profundamente cerebral y no meramente endocrino periférico (9).

Los elementos de neuroinflamación y estrés oxidativo se vuelven un eje explicativo central. Ferrell et al. muestran que la disminución de estradiol aumenta la activación microglial y altera la función mitocondrial, creando un microambiente inflamatorio que intensifica síntomas y eleva el riesgo neurodegenerativo (16). Esto define a la perimenopausia como una “ventana de vulnerabilidad cerebral”.

En conjunto, la literatura indica que la perimenopausia es un fenómeno donde la biología ovárica, la dinámica hipotalámica y la plasticidad cerebral interactúan. Más que una disminución hormonal, implica una reorganización neuroendocrina que sostiene la homeostasis emocional, cognitiva y autonómica. Comprender esta complejidad permite explicar mejor su clínica y orientar estrategias terapéuticas más precisas.

CONCLUSIONES

- La evidencia disponible indica que la perimenopausia constituye una etapa de reorganización fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), caracterizada por una inestabilidad neuroendocrina más que por una simple deficiencia hormonal.
- La disminución progresiva de la reserva folicular, junto con la reducción de inhibina B y AMH, altera la retroalimentación negativa, generando elevaciones irregulares de FSH y, en menor grado, de LH, lo que favorece la anovulación y la irregularidad menstrual.
- Las fluctuaciones del estradiol desempeñan un papel central, al modificar la secreción pulsátil de GnRH y la sensibilidad hipotalámica, contribuyendo a la desregulación del eje HHO y a los cambios en el patrón menstrual.
- A nivel neuroendocrino, la variabilidad estrogénica impacta en neurotransmisores, metabolismo cerebral y plasticidad sináptica, incrementando la susceptibilidad a síntomas emocionales, cognitivos y autonómicos, en un contexto de neuroinflamación mediado por activación microglial y estrés oxidativo.
- Finalmente, la transición perimenopáusica es heterogénea y modulada por factores genéticos, metabólicos y ambientales, lo que sustenta la necesidad de un abordaje integral y personalizado basado en los mecanismos fisiopatológicos del eje HHO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hormaza Ángel MP, Jaramillo Jaramillo LI. *Endocrinología ginecológica: claves para la práctica en la actualidad*. Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana; 2024.
2. Santoro N. Perimenopause: from research to practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(4):332-339. doi:10.1089/jwh.2015.5556
3. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):393-405. doi:10.1038/nrendo.2015.82
4. Bochynska S, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Szeliga A, Meczekalski B, Cano A. The final stages of ovarian aging: a story of divergent functional trajectories. *J Clin Med*. 2025;14(16):5834. doi:10.3390/jcm14165834
5. Liang G, Kow ASF, Yusof R, Tham CL, Ho YC, Lee MT. Depression associated with menopause: impact of oxidative stress and neuroinflammation in the central nervous system—a review. *Biomedicines*. 2024;12(1):184. doi:10.3390/biomedicines12010184

- 6.Grub J, Süß H, Willi J, Ehlert U. Steroid hormone secretion over the course of the perimenopause: findings from the Swiss perimenopause study. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:774308. doi:10.3389/fgwh.2021.774308
- 7.Garrigo CK. Etapa de perimenopausia [Internet]. 2021. Disponible en: <https://rid.unaj.edu.ar/items/5054a48c-b343-40ef-846c-8af0975e670d>
- 8.Wang X, Wang L, Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):67. doi:10.1186/s13048-023-01151-z
- 9.Kawakita T, Yasui T, Yoshida K, Matsui S, Iwasa T. Associations of LH and FSH with reproductive hormones depending on each stage of the menopausal transition. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):286. doi:10.1186/s12905-023-02438-5
- 10.Talaulikar V. Menopause transition: physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003
- 11.Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides*. 2009;30(1):111-122. doi:10.1016/j.peptides.2008.05.016
- 12.Casteel A, et al. Estrogen fluctuation and monoaminergic dysregulation in perimenopause. *Neuroendocrinology*. 2020;110(5):350-362. doi:10.1159/000507123
- 13.McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):317. doi:10.1186/s12974-020-01998-9
- 14.Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826>
- 15.Sánchez Borrego R. *Perimenopausia: el climaterio desde su inicio*. Madrid: Schering España; 2021.
- 16.Ferrell S, et al. Estrogen deficiency, microglial activation and neuroinflammatory cascades in perimenopause. *Neuroimmunol Rep*. 2023;4:100145. doi:10.1016/j.nirep.2023.100145