Revista Latinoamericana de PSIQUIATRÍA
Órgano oficial de la Asociación de Psiquiatras de América Latina

APAL
Asociación de Psiquiatras de América Latina

Artículo de revisión

Menopausia, estrés e inflamación: relevancia en la génesis de los trastornos somatotímicos y otros

Menopause, stress, and inflammation: relevance in the genesis of somatothymic and other disorders

José Luis Faccioli[1], Silvio Tatti[2], Amalia Adriana Monastero[3], Rubén Gabriel Micali[4], Paola Teresa Koslowski[4], Marcela Pérez[4]

1 Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
2 Hospital De Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina
3 Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Buenos Aires, Argentina
4 Laboratorios Abbott, Buenos Aires, Argentina

Resumen

El objetivo de esta revisión narrativa (basada en una búsqueda bibliográfica en PubMed (2010–2025) con los términos: "Menopausia"; "Estrés crónico"; "Inflamación"; "Trastorno somatotímico"; "Psiconeuroinmunología"; "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)" es resaltar el vínculo entre las variaciones psiconeuroinmunoendocrinas durante la etapa climatérica y el origen de muchos trastornos y patologías somatotímicas . Somatotímico es un neologismo que combina somato (cuerpo) y tímico (emoción), que se refiere a síntomas físicos influenciados por estados afectivos. Este proceso es individual y no lineal, caracterizado principalmente por la disminución de estrógenos. Los cambios biológicos, psicológicos y sociales pueden desencadenar una crisis vital. La psique, cuando se expone a factores estresantes, el impacto de la deficiencia de estrógenos, la susceptibilidad epigenética y otros factores influyen en la aparición o ausencia de manifestaciones clínicas, que van desde la adaptación hasta alteraciones clínicamente relevantes[1]. La reducción de estrógenos, junto con alteraciones del estado de ánimo, puede alterar el equilibrio inmunitario, especialmente las interleucinas proinflamatorias. IL-6 y TNF, vinculadas a los receptores centrales de estrógenos. Combinado con el estrés oxidativo, contribuye al deterioro neuronal. Estas citocinas inhiben la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y alteran la neuroplasticidad[2], lo que conduce a cambios cognitivos, disfunción inmunitaria, enfermedades autoinmunes, tumores, síndrome metabólico, trastornos cardiovasculares, síndrome urogenital y disfunciones sexuales y del sueño, y trastornos del sueño[3–5]. La detección de trastornos somatotímicos será útil para el manejo de la sintomatología climatérica.

Palabras clave: Menopausia. Estrés crónico. Inflamación. Trastorno somatotímico. Psiconeuroinmunología. DSM-5.

Rev Latam Psiquiatría 2026; 25(1): 7-19

https://doi.org/10.64979/revista.v25n1.02

www.revistalatampsiquiatria.com

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de la Asociación de Psiquiatras de América Latina.

Abstract

The aim of this narrative review (based on a literature search in PubMed (2010–2025) with the terms "menopause," "chronic stress," "inflammation," "somatotymic disorder," "psychoneuroimmunology," and "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)" is to highlight the link between psychoneuroimmunoendocrine variations during the climacteric stage and the origin of many somatotymic disorders and pathologies. Somatotymic is a neologism combining "somato" (body) and "tymic" (emotion), referring to physical symptoms influenced by affective states. This process is individual and non-linear, mainly characterized by estrogen decline. Biological, psychological, and social changes, may trigger a life crisis. The psyche, when exposed to stressors, the impact of estrogen deficiency, epigenetic susceptibility, and other factors influence the emergence or absence of clinical manifestations, ranging from adaptation to clinically relevant alterations[1]. Estrogen reduction, along with mood disturbances, may disrupt immune balance, especially pro-inflammatory interleukins: IL-6 and TNF, linked to central estrogen receptors. Combined with oxidative stress, it contributes to neuronal deterioration. These cytokines inhibit brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) synthesis and alter neuroplasticity[2], leading to cognitive changes, immune dysfunction, autoimmune diseases, tumors, metabolic syndrome, cardiovascular disorders, urogenital syndrome, sexual and sleep dysfunctions, and sleep disturbances[3–5]. Detection of somatotymic disorders will be useful for management of climacteric symptomatology.

Keywords: Menopause. Chronic stress. Inflammation. Somatotymic disorder. Psychoneuroimmunology. DSM-5.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la menopausia natural se define como el cese permanente de la menstruación debido al agotamiento de los folículos ováricos. El diagnóstico requiere 12 meses consecutivos de amenorrea, tras descartar otras causas. Esta fase normal suele ocurrir entre los 45 y los 55 años, con una media de alrededor de 50 ± 2-3 años. Las mujeres pasan aproximadamente un tercio de su vida en la menopausia, lo que la convierte en una etapa vital importante.

Desde una perspectiva académica, el término «climatérico» describe con mayor precisión este proceso biológico, que abarca la premenopausia, la perimenopausia, la transición menopáusica, la menopausia y la posmenopausia. Esta terminología permite un enfoque integral de los cambios fisiológicos y psicosociales que conlleva.

Debido a la falta de criterios definidos universalmente, el sistema STRAW+10 se estableció en 2001 y se actualizó en 2010, y actualmente se considera el estándar de referencia para la clasificación del envejecimiento reproductivo. Este sistema se basa en la frecuencia menstrual, marcadores endocrinos y bioquímicos, y síntomas asociados. La predicción precisa de la menopausia, especialmente antes de la transición, sigue siendo un desafío clínico crucial, esencial para avanzar en las intervenciones tempranas y mejorar la salud a largo plazo[6,7].

El periodo de transición a la menopausia se asocia con un mayor riesgo de patologías metabólicas e inflamatorias, así como con signos tempranos de neurodegeneración[4] La disminución de la concentración de estrógenos ováricos desencadena alteraciones en el tejido conectivo, el sueño y el estado de ánimo, acompañadas de fatiga, nerviosismo, disfunción sexual, dificultades de memoria y menor capacidad para afrontar el estrés[8-10]. La variabilidad de la respuesta está influenciada por condiciones preexistentes, edad, entorno psicosocial y estilo de vida.

La menopausia quirúrgica se refiere al cese inmediato y permanente de la función ovárica tras una ooforectomía bilateral. A diferencia de la menopausia espontánea, provoca una privación hormonal abrupta, síntomas más intensos, se presenta en mujeres más jóvenes y aumenta el riesgo de efectos adversos a largo plazo.

La menopausia precoz, relacionada con insuficiencia ovárica, hipogonadismo funcional, tratamientos gonadotóxicos o anexectomía bilateral, supone un importante desafío clínico. La pérdida prematura de estrógenos acelera problemas cardiovasculares, óseos, neurocognitivos y sexuales, incluso en ausencia de síntomas evidentes.

En estos casos, la terapia hormonal (TH) debe iniciarse sistemáticamente como una herramienta tanto terapéutica como preventiva, con beneficios documentados sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la densidad mineral ósea, la función cognitiva y sexual y la mortalidad general, al menos hasta alcanzar la edad promedio de la menopausia natural[11].

Cambios fisiológicos y neurobiológicos durante la menopausia

La fisiopatología de la menopausia es compleja, comenzando con el agotamiento de los folículos ováricos establecido antes del nacimiento y progresando a lo largo de la vida[12]. Durante los años reproductivos, la ovulación y la secreción de progesterona lútea mantienen la regularidad del ciclo. Con el avance de la edad, la disminución de la reserva ovárica conduce a ciclos anovulatorios y a la irregularidad menstrual característica de la perimenopausia[11]. Esta etapa, que dura aproximadamente de 1 a 3 años, se caracteriza por fluctuaciones en los niveles de FSH (hormona foliculoestimulante) y estradiol, sangrado irregular y altas tasas de anovulación. Los síntomas vasomotores y el sangrado uterino anormal representan hasta el 70% de las consultas. Aunque el estrógeno puede aumentar inicialmente a través de mecanismos compensatorios, finalmente se produce una disminución progresiva[12].

En la posmenopausia, las trayectorias hormonales reflejan un aumento continuo de la FSH sérica y una disminución progresiva del estradiol, alcanzando ambos parámetros una estabilización relativa aproximadamente dos años después de la última menstruación (FMP)[13]. Más allá de su función sistémica, estos cambios también se asocian con alteraciones en la densidad de los receptores de estrógeno centrales, lo que subraya la dimensión neuroendocrina del envejecimiento menopáusico[14].

La privación hormonal abrupta se asocia con síntomas vasomotores más severos y un mayor riesgo de trastornos afectivos, particularmente depresión, en mujeres en esta etapa[15]. Más allá de los cambios endocrinos y reproductivos, la transición menopáusica representa una fase de transformaciones biopsicosociales complejas que impactan significativamente la calidad de vida de las mujeres. Este período suele coincidir con eventos vitales críticos como la partida de los hijos del hogar (síndrome del nido vacío), el envejecimiento de la propia mujer y de los padres, y la conclusión de los ciclos reproductivos, todos los cuales pueden desafiar la autopercepción, la identidad personal y los vínculos emocionales[16]. Estos factores pueden actuar como importantes factores de estrés psicosocial, aumentando la vulnerabilidad emocional y predisponiendo a las mujeres a síntomas depresivos, ansiedad y otros trastornos afectivos o psicosociales[17].

El estrógeno, la principal hormona sexual femenina, está compuesto por estrona, estradiol (E2) y estriol. El 17β - estradiol, producido predominantemente por los ovarios y en menor medida por las neuronas y las células gliales, atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre los receptores de estrógeno en los tejidos reproductivos y metabólicos, así como en el sistema nervioso central (corteza prefrontal, hipotálamo, amígdala y cerebelo), influyendo en funciones como el aprendizaje y la memoria.

Dos subtipos de receptores de estrógeno (ER α y ER β) se encuentran en las membranas neuronales, los núcleos y el citoplasma, regulando tanto las vías genómicas (lentas, afectando la transcripción génica) como las no genómicas (rápidas, activándose segundos después de la estimulación). Esta relación explica numerosas alteraciones neuroendocrinas, cognitivas y distímicas asociadas con la menopausia. La cantidad y distribución de los receptores alfa determinan la variación individual en el rendimiento cognitivo[14,18]. Como se muestra en la **Figura 1**, estos receptores se distribuyen diferencialmente en regiones cerebrales clave, lo que resalta su papel en la regulación neuroendocrina y la función cognitiva.

Estrés crónico y modulación inmunológica durante la menopausia

El estrés crónico durante la menopausia acelera el envejecimiento celular y empeora los trastornos emocionales. Este proceso está impulsado por mecanismos clave, como el estrés oxidativo, el acortamiento de los telómeros y la inflamación sistémica, que comprometen la función celular[19].

La suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) se ha asociado con un aumento en el número y la actividad de las células asesinas naturales (NK), linfocitos cruciales para la defensa inmunitaria temprana, así como con una reducción en la producción de IL-6, una citocina proinflamatoria, y en la proliferación de células T, efectos observados principalmente en contextos específicos[3]. El mantenimiento del número y la función de las células NK es particularmente relevante, ya que su disminución con el envejecimiento o el estrés crónico se ha relacionado con una vigilancia inmunitaria deficiente y una mayor susceptibilidad a patologías oncológicas. Por lo tanto, estos efectos inmunomoduladores son importantes en el contexto de la inflamación sistémica de bajo grado y la desregulación inmunitaria relacionada con el estrés.

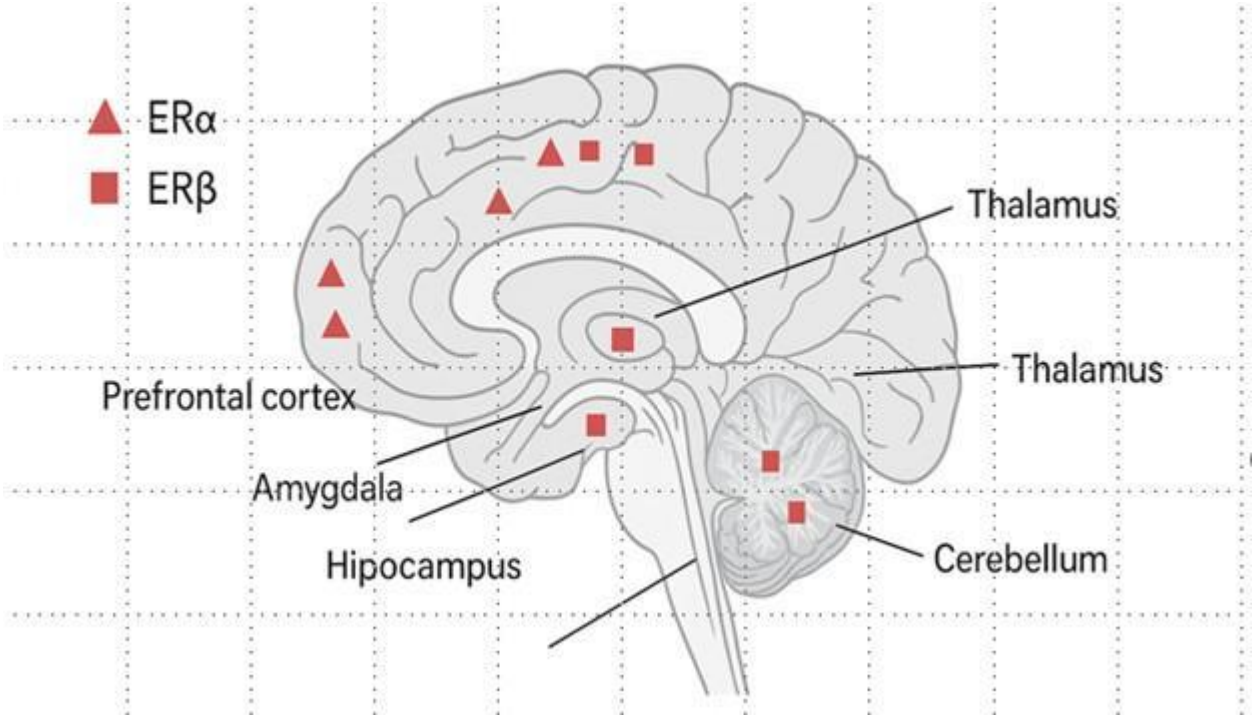


Figura 1. Distribución de los receptores de estrógeno α (ERα) y β (ERβ) en regiones cerebrales clave.

El ERα se expresa predominantemente en la amígdala y el hipotálamo, mientras que el ERβ se encuentra principalmente en el hipocampo y la amígdala. Ambos receptores se coexpresan en el cerebelo y el tálamo. Figura original creada por Monastero AA.

Deficiencia de estrógenos e inflamación sistémica en el climaterio

La disminución de estrógenos que caracteriza la menopausia exacerba la disfunción inmunitaria, aumentando la vulnerabilidad a las respuestas inflamatorias y las enfermedades autoinmunes típicas de esta etapa. Los estrógenos desempeñan un papel inmunomodulador a través de sus efectos antiinflamatorios, ya que la mayoría de las células inmunitarias y epiteliales poseen receptores de estrógenos (RE)[22] . Específicamente, el 17β-estradiol protege al epitelio regulando la expresión de citocinas proinflamatorias y proteínas antimicrobianas[21].

El subtipo ER β modula la inmunidad innata de manera dependiente del contexto celular y participa en las respuestas inflamatorias sistémicas vinculadas a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) y del sistema nervioso simpático. Estos mecanismos neuroendocrinos no solo protegen contra la isquemia cerebral, sino que también inhiben las vías proinflamatorias y promueven la función mitocondrial[22].

El papel central de los inflamasomas en la patología inflamatoria asociada al climaterio

En el contexto del climaterio, la disminución de los niveles de estrógeno crea un ambiente proinflamatorio, orquestado principalmente por la activación de los inflamasomas**,** complejos proteicos intracelulares cruciales para iniciar las respuestas inflamatorias. Esta activación conduce a una mayor producción de citocinas proinflamatorias clave, como IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α y TNF- β[23]. La deficiencia de estrógeno agrava aún más este proceso al aumentar la sensibilidad de las células inmunitarias a estas citocinas mediante la sobreexpresión de sus receptores[23], lo que fomenta un estado de inflamación sistémica que incrementa la prevalencia de diversas enfermedades.

De particular importancia es la elevación de IL-6. Su mayor presencia durante la menopausia no solo contribuye significativamente al aumento del riesgo cardiovascular y metabólico, sino que también desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de los trastornos afectivos, especialmente la depresión. Además, la IL-6 contribuye

sustancialmente a la resorción ósea al promover la activación osteoclástica, lo que a su vez acelera la pérdida de densidad mineral ósea y el desarrollo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas[20]. Por lo tanto, la interacción entre la deficiencia de estrógenos y la inflamación mediada por el inflamasoma establece una cascada de patología sistémica que es fundamental para las complicaciones clínicas observadas durante el climaterio.

El papel fundamental del estrógeno en la salud mitocondrial cerebral y la neuroprotección

Los estrógenos desempeñan un papel fundamental en la regulación de la función mitocondrial cerebral, un proceso crucial para la salud neuronal y la integridad cognitiva. Específicamente, el 17 β-estradiol es un potente neuroprotector que promueve la biogénesis mitocondrial, optimiza la eficiencia de la cadena de transporte de electrones, mejora la síntesis de ATP (adenosín trifosfato) y modula la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)[24,25]. Estos efectos críticos están parcialmente mediados por la presencia de receptores de estrógeno (ER α y ER β) ubicados directamente en las mitocondrias de regiones cerebrales clave, como el hipocampo, la corteza y el hipotálamo[24,26].

En consecuencia, la deficiencia de estrógenos que se produce durante la menopausia provoca una disfunción mitocondrial significativa, caracterizada por un aumento del estrés oxidativo y una mayor vulnerabilidad neuronal[25,26]. Esta cascada de eventos contribuye directamente al envejecimiento cerebral, al deterioro cognitivo y a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas[25,26]. Estas observaciones ponen de manifiesto que los cambios hormonales del climaterio no son meramente sintomáticos, sino que representan una fase crítica de vulnerabilidad neurológica con profundas implicaciones para la salud cerebral a largo plazo.

La menopausia como estado de vulnerabilidad sistémica

La menopausia emerge como un período de vulnerabilidad sistémica, en el que la convergencia de inflamación crónica, desregulación inmunitaria y alteraciones neuropsíquicas crea un terreno fértil para el desarrollo de patologías complejas. En resumen, la interacción entre el déficit hormonal, la activación inflamatoria y la remodelación ósea e inmunitaria subyace a las diversas complicaciones clínicas observadas durante el climaterio. Comprender y reconocer la profundidad de estos mecanismos es fundamental para diseñar estrategias terapéuticas integradas dirigidas tanto a la prevención como al manejo de las enfermedades asociadas con esta etapa, lo que subraya la necesidad de un enfoque holístico para la salud de la mujer posmenopáusica. Esta visión de la menopausia como un estado de inflamación crónica y vulnerabilidad ha sido validada consistentemente en la literatura reciente[20].

Somatotímico como una nueva entidad integradora: vinculando la menopausia, el estrés y la inflamación

El concepto de trastorno somatotímico emerge como un marco innovador que integra las dimensiones neuroendocrinas, inmunitarias y psicológicas dentro del eje psiconeuroinmunoendocrino (PNIE). Si bien no está formalmente reconocido en las clasificaciones psiquiátricas actuales, como el DSM-5, proporciona una perspectiva novedosa para comprender la compleja interacción entre el declive hormonal menopáusico, la exposición al estrés crónico y la inflamación sistémica[27,28]. La identificación de esta entidad puede ayudar a explicar síntomas persistentes que a menudo se descartan como inespecíficos, ofreciendo una vía hacia el diagnóstico precoz, las intervenciones personalizadas y una mejor calidad de vida para las mujeres menopáusicas[29].

Durante la transición menopáusica, el estrés crónico altera el eje PNIE, aumentando la susceptibilidad a trastornos afectivos, cognitivos y somáticos. El reconocimiento e intervención precoces son fundamentales para prevenir la cronificación, preservar la calidad de vida y reducir la carga asistencial. Las observaciones clínicas y las evaluaciones interdisciplinarias revelan un perfil sintomático que no se ajusta completamente a los criterios tradicionales de la depresión mayor, lo que respalda la delimitación de una entidad clínica distinta: el trastorno somatotímico , caracterizado por fatiga, dolor musculoesquelético, trastornos del sueño y disfunción sexual[27,28].

Desde la perspectiva de la PNIE, estas manifestaciones reflejan una desregulación multisistémica impulsada por el estrés crónico, la privación de estrógenos y la vulnerabilidad psicosocial. La disminución de los niveles de estrógenos y progesterona modula las vías inflamatorias sistémicas, altera la dinámica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y

contribuye a una mayor sensibilidad somática[29,30]. Las técnicas de neuroimagen de vanguardia demuestran una regulación positiva compensatoria de los receptores de estrógenos cerebrales en regiones críticas para el estado de ánimo, la cognición y el control autonómico, lo que revela un mecanismo adaptativo a la pérdida de estrógenos[31,32]. Cabe destacar que esta plasticidad de los receptores puede servir como biomarcador y posible objetivo terapéutico, vinculando los cambios hormonales con la sintomatología somatotímica y ofreciendo oportunidades para intervenciones individualizadas.

Un historial personal de depresión aumenta significativamente el riesgo de recurrencia durante la perimenopausia y la menopausia, con estudios que reportan una elevación de 4 a 9 veces[33]. Además, los factores culturales y psicosociales, incluyendo las percepciones del envejecimiento y la percepción de pérdida de atractivo, pueden reducir la autoestima[34] e impactar negativamente la calidad de vida, así como las relaciones interpersonales[35]. Estos factores de estrés psicosocial pueden interactuar con los cambios hormonales, amplificando los síntomas somáticos y afectivos. Estos factores de estrés psicosocial pueden interactuar con los cambios hormonales y neuroinflamatorios, exacerbando el perfil de síntomas somatotímicos y resaltando la necesidad de intervenciones individualizadas e integradoras.

La integración de la evaluación centrada en receptores con evaluaciones psicosociales y endocrinas proporciona un marco novedoso para la detección y el manejo precoces de los trastornos somatotímicos . El reconocimiento de esta entidad como distinta permite terapias personalizadas que optimizan la resiliencia, mitigan las complicaciones y mejoran la calidad de vida general en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas[36]. Esta condición se asocia con mayores niveles de estrés percibido y menor resiliencia, especialmente en mujeres durante la transición menopáusica temprana[37,38].

Un enfoque clínico integrador y específico para el trastorno somatotímico en mujeres climatéricas permite la identificación temprana de este síndrome emergente y subdiagnosticado, evitando las consecuencias del retraso diagnóstico. El reconocimiento como una entidad distinta mejora la adherencia terapéutica, reduce las complicaciones y optimiza la calidad de vida[39-41]. Un historial de depresión aumenta aún más el riesgo de recurrencia durante la perimenopausia y la menopausia entre 4 y 9 veces[42]. Factores culturales, como las percepciones del envejecimiento y la pérdida de

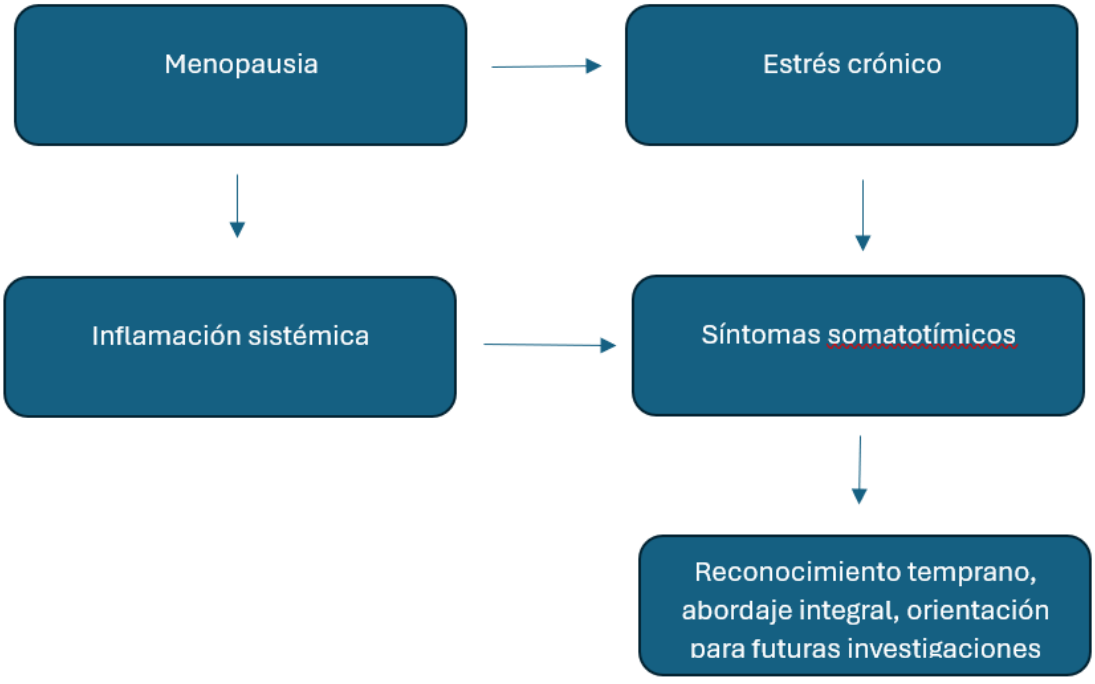


Figura 2. Modelo conceptual de las interacciones PNIE que vinculan la menopausia, el estrés, la inflamación y el trastorno somatotímico.

Figura original creada por Monastero AA (2025).

atractivo, pueden reducir la autoestima[43] e impactar negativamente la calidad de vida y las relaciones interpersonales[44].

Bases neurobiológicas

Los estrógenos regulan el estado de ánimo modulando diversos sistemas de neurotransmisores, incluidos los circuitos serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos y dopaminérgicos. Estos sistemas están implicados en síntomas frecuentes como irritabilidad, trastornos del sueño y trastornos afectivos, lo que refleja la compleja interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales y genéticos en las mujeres climatéricas[45].

La interacción entre el sistema endocrino y las citoquinas desempeña un papel fundamental en la génesis de los cambios afectivos y conductuales. Ambos sistemas interactúan con los neurotransmisores implicados en la patogénesis de la depresión[46,47]. Como se ilustra en la **Figura 3**, estas interacciones ponen de manifiesto el sustrato neurobiológico subyacente a las alteraciones del estado de ánimo y cognitivas durante el climaterio.

Específicamente, los síntomas vasomotores característicos de esta etapa y el insomnio están estrechamente asociados con el inicio de episodios depresivos y de ansiedad, lo que representa factores de riesgo significativos[46,47]. Este fenómeno puede explicarse por el aumento de la actividad de la neuroquinina B (NKB) en el hipotálamo durante la menopausia, debido a la disminución de estrógenos, que estimula el receptor de neuroquinina 3 (NK3R), afectando la termorregulación, los sistemas serotoninérgicos y el cortisol, todos ellos moduladores clave del estado de ánimo[48]. Los antagonistas selectivos del NK3R, como el fezolinetant, se consideran alternativas no hormonales prometedoras para el tratamiento de los sofocos, aunque se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y su posible papel en la depresión asociada[48].

Impacto clínico

Durante la transición menopáusica, el estrés crónico actúa como factor desencadenante de trastornos depresivos, cuya detección y manejo precoces son esenciales para prevenir la cronicidad y sus repercusiones en la calidad de vida, incluyendo limitaciones funcionales, disminución del rendimiento laboral, alteraciones en las relaciones interpersonales y deterioro emocional[46,49]. Los trastornos afectivos constituyen una proporción significativa de las complicaciones asociadas a las enfermedades crónicas, impactando negativamente la adherencia terapéutica y aumentando la morbilidad y la mortalidad. La identificación precoz de la depresión mediante estrategias clínicas específicas adaptadas a este grupo de edad optimiza el pronóstico y facilita intervenciones más eficaces[50,51].

Efectos del estrógeno en la función cerebral Adaptado de Henderson VW. Estrógeno, cognición y riesgo de enfermedad de Alzheimer en la mujer. Am J Med. 1997;103(Supl. 3A):11. Acciones organizativas: Efectos sobre el número de neuronas, la morfología y las conexiones sinápticas que ocurren durante las etapas críticas del desarrollo. Acciones neurotróficas: Diferenciación neuronal Formación de sinapsis Interacciones de las neurotrofinas Acciones neuroprotectoras: Protección contra la apoptosis	Propiedades antioxidantes Propiedades antiinflamatorias Aumento del flujo sanguíneo cerebral Mejora del transporte de glucosa al cerebro Atenuación de la respuesta de los corticosteroides al estrés Conductual Interacciones de las neurotrofinas Efectos sobre los neurotransmisores: Acetilcolina- Norepinefrina – Serotonina – Dopamina- Glutamato – GABA Neuropéptidos Efectos sobre las células gliales Efectos sobre las proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer – Proteína precursora de amiloide.

Figura 3. Efectos de los estrógenos sobre la función cerebral, incluyendo acciones organizativas, neurotróficas y neuroprotectoras, así como mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios y relacionados con los neurotransmisores.

Figura original creada por Monastero AA, basada en Henderson VW.

Sin embargo, diversos estudios informan de un subdiagnóstico persistente de comorbilidad psicológica en esta población[52,53], atribuido a factores como la tendencia de los pacientes a atribuir los síntomas exclusivamente a manifestaciones físicas, la presencia de alexitimia[54], el enfoque biomédico predominante del equipo clínico[53] o una combinación de estos[53]. Además, las derivaciones a servicios de salud mental son escasas y, cuando se producen, la adherencia es limitada debido a la falta de identificación de los pacientes con los síntomas convencionales de la depresión[54].

Este infradiagnóstico conlleva un tratamiento insuficiente o inexistente, perpetuando el deterioro psicológico y clínico, generando un círculo vicioso que empeora la condición y dificulta la recuperación[55,56]. La escasa atención a los determinantes psicosociales también puede explicar la alta tasa de recurrencia observada en esta patología[57,58].

Esta evidencia ha motivado la propuesta de esta nueva entidad clínica, **el trastorno somatotímico** , con características diagnósticas y fisiopatológicas distintivas que justifican su reconocimiento como una categoría nosológica independiente .

Semiología del trastorno somatotímico

La experiencia clínica permite estructurar los principales hallazgos en los siguientes dominios:

Afectivo Síntomas	**Somático Síntomas**
• **Estado de ánimo bajo persistente, irritabilidad y ansiedad**: características centrales del trastorno somatotímico . • Mayor vulnerabilidad al estrés y a la desregulación emocional. • Frecuentemente asociado con antecedentes de episodios depresivos[27,37]. • Ausencia de alteraciones evidentes del estado de ánimo; expresión de sentimientos depresivos solo ante preguntas dirigidas. • Atribución frecuente del malestar a los síntomas de la menopausia en lugar de al estado de ánimo. • Preservación parcial de la capacidad hedónica con disminución del disfrute. • Disminución de la confianza y la seguridad, lo que repercute en la toma de decisiones. • Dificultad significativa para describir y diferenciar estados emocionales (**rasgos alexítimos**). • Presencia de irritabilidad, preocupación y malestar, acompañada de alteraciones cognitivas en la atención y la concentración. • Presencia de sentimientos de culpa con rumiación sobre errores o acciones pasadas. • Ausencia de ideación suicida manifiesta, aunque pueden aparecer pensamientos sobre la futilidad de la vida. • Se manifiesta a través del descuido personal y la mala adherencia al tratamiento.	• Fatiga, dolor musculoesquelético, **trastornos del sueño** y **disfunción sexual**: componentes somáticos clave del trastorno somatotímico . • Presencia frecuente de insomnio en sus tres formas (inicial, medio, terminal). • Impacto significativo de los sofocos en la calidad del sueño. • Los síntomas vasomotores contribuyen a la carga somática general[28,48].
Síntomas cognitivos	**Psicosocial Síntomas**
Problemas de atención, lapsos de memoria y déficits en las funciones ejecutivas. Cambios neurocognitivos relacionados con la disminución de estrógenos y el estrés crónico[31,32].	Baja autoestima, aislamiento social e imagen corporal negativa. Influenciado por las percepciones culturales del envejecimiento y el atractivo percibido[34,35,43,44]. Dificultad para identificar y expresar emociones (rasgos alexitímicos). Tendencia a la rumiación sin una expresión efectiva. Dificultades emocionales incluso en las relaciones íntimas.

Biomarcadores y mecanismos

- **Desregulación del eje PNIE**: mecanismo central que vincula las hormonas, el estrés y la inflamación.
- Perfil de citocinas inflamatorias alterado (IL-6, IL-1 β, TNF- α) y función de las células NK[29,20,59].
- Plasticidad adaptativa de los receptores en regiones cerebrales relacionadas con el estado de ánimo y la cognición[31,32].

Características principales definición somatotímico trastorno

1. **Dominio afectivo:** estado de ánimo bajo persistente, ansiedad, irritabilidad y afecto no evidente.
2. **Ámbito somático:** disfunción sexual, fatiga y trastornos del sueño asociados al estrés crónico.
3. **Ámbito cognitivo:** déficits de atención, memoria y función ejecutiva relacionados con la privación de estrógenos y el estrés.
4. **Ámbito psicosocial:** alexitimia, baja autoestima y alteración de la comunicación emocional.
5. **Ámbito biológico:** Desregulación de PNIE, inflamación sistémica y plasticidad adaptativa de los receptores en el cerebro.

Enfoque terapéutico

El manejo de los síntomas de la menopausia y los trastornos asociados requiere un enfoque integral y multidimensional que integre factores hormonales, psicológicos y de estilo de vida para optimizar tanto la adherencia al tratamiento como la calidad de vida a largo plazo. Las estrategias terapéuticas deben ser individualizadas, con una comunicación clara de que la mejoría clínica puede tardar de uno a tres meses y que la adherencia sostenida es crucial para minimizar las recaídas y aumentar la eficacia.

La evidencia del estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) mostró que tanto los estrógenos equinos conjugados orales (o-CEE) como el 17 β-estradiol transdérmico (t-E_2) mejoraron el estado de ánimo, el sueño, los síntomas vasomotores y la función sexual, con un perfil de seguridad cardiovascular favorable[59,60].

Antes de iniciar la terapia hormonal, es imprescindible una evaluación exhaustiva de las contraindicaciones para el uso de estrógenos, incluidos los factores de riesgo cardiovascular, tromboembólico y oncológico. Entre las opciones disponibles actualmente, el 17β-estradiol —administrado por vía oral o transdérmica— sigue siendo el tratamiento de elección para los síntomas menopáusicos sistémicos. En mujeres con útero intacto, la adición de progestágenos es esencial para prevenir la hiperplasia endometrial[61].

Terapia no hormonal

La terapia no hormonal es una opción apropiada para mujeres con sofocos leves, contraindicaciones o rechazo a la terapia hormonal, o fuera de la ventana terapéutica[51]. Entre los tratamientos con eficacia comprobada para reducir los síntomas vasomotores, solo la paroxetina (7,5 mg/día) y los fármacos pertenecientes a la familia de los antagonistas de los receptores de neuroquinina, específicamente los antagonistas selectivos del receptor de neuroquinina-3 (NK3), cuentan con la aprobación específica de la FDA. Otras alternativas con respaldo clínico incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y la gabapentina, aunque sus perfiles requieren una evaluación cuidadosa, particularmente debido a los posibles efectos adversos sobre la función sexual.

La selección terapéutica debe ser individualizada, considerando las características clínicas y las preferencias del paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida[51,62].

Controversias y limitaciones

A pesar de los avances significativos en la comprensión de los mecanismos neuroinmunoendocrinos implicados en la menopausia, persisten varias controversias y limitaciones que dificultan su completa aplicación clínica. La heterogeneidad en la presentación clínica del trastorno somatotímico, junto con la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados, complica su reconocimiento y diagnóstico diferencial con otros trastornos afectivos[63-65]. Además, la variabilidad interindividual en las respuestas hormonales y los biomarcadores inflamatorios restringe la generalización de los hallazgos, lo que subraya la

necesidad de realizar estudios longitudinales y poblacionales más amplios[65,66].

Conclusión

La transición menopáusica representa un período de alta vulnerabilidad biológica y psicosocial, marcado por fluctuaciones hormonales significativas y una mayor exposición a factores de estrés crónico[1,2]. La disminución de estrógenos afecta a múltiples sistemas: cardiovascular, musculoesquelético, neurocognitivo y genitourinario, modulando negativamente la respuesta al estrés, favoreciendo la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la elevación sostenida de marcadores proinflamatorios como IL-6, TNF-α y proteína C reactiva de alta sensibilidad[3,6,67,68].

Este estado de inflamación sistémica de bajo grado, que interactúa con la vulnerabilidad emocional propia del climaterio, se asocia con una mayor incidencia de trastornos afectivos y somáticos que no siempre se ajustan a los criterios diagnósticos convencionales[7,69]. En este contexto, se propone el trastorno somatotímico como una entidad clínica emergente caracterizada por sintomatología depresiva atípica, somatizaciones persistentes, alexitimia y baja capacidad de introspección emocional[4]. La expresión predominantemente somática del malestar psicológico dificulta su detección en entornos clínicos tradicionales, lo que contribuye al infradiagnóstico[67].

El reconocimiento de esta condición permitiría abordar un subtipo específico de trastorno del estado de ánimo común en mujeres climatéricas, pero que no está incluido en clasificaciones como el DSM-5[8]. Además, subraya la necesidad de un modelo clínico integrador que considere la interacción entre factores endocrinos, inmunoinflamatorios, psicológicos y sociales. Dado el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, aumentar la concienciación sobre el trastorno somatotímico es una prioridad para optimizar el diagnóstico y el manejo clínico.

Sin embargo, es fundamental reconocer que la transición menopáusica puede ser una etapa de bienestar y autorrealización, en la que las intervenciones oportunas promueven una mejor calidad de vida. Evidencia reciente sugiere que muchas mujeres mantienen estabilidad psicológica durante esta fase, lo que actúa como un factor de resiliencia frente a los desafíos relacionados con el envejecimiento. Asimismo, un número significativo de mujeres posmenopáusicas adoptan actitudes positivas centradas en estilos de vida saludables y el autoconocimiento, lo que ayuda a percibir esta etapa como una oportunidad para el crecimiento personal y el pleno disfrute[1,2].

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

Conflictos de intereses

Todos los autores, a excepción de Micali RG, Pérez M y Koslowski PT, han recibido subvenciones de investigación de Abbott Laboratories. Los autores declaran que Abbott no tuvo ninguna participación en la concepción, redacción ni elaboración del presente manuscrito, y que su contenido refleja su trabajo académico independiente.

Uso de IA

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en ninguna fase de la elaboración del manuscrito.

Referencias

1. Monastero AA, De Mayo S. HPA axis and cytokine alterations in climacteric. Endocrinol Metab Clin North Am. 2024;53(2):271-290.
2. Liang G, Kow ASF, Yusof R, Tham CL, Ho Y-C, Lee MT. Menopause-associated depression: impact of oxidative stress and neuroinflammation on the central nervous system—a review. Biomedicines. 2024; 12:184. doi:10.3390/biomedicines12010184.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1159-68. doi:10.1210/jc.2011-3362.
4. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF: physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. Int J Mol Sci. 2020; 21:7777. doi:10.3390/ijms21207777.

5. De Vincenti AP, Rios AS, Paratcha G, Ledda F. Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity. Front Cell Neurosci. 2019; 13:135. doi:10.3389/fncel.2019.00135.
6. Monastero AA, De Mayo S. Psychoneuroimmunology: physical and psychological impact of stress. In: Monastero AA, De Mayo S, editors. Clinical Manual of Gynecologic and Reproductive Endocrinology. Cap. 27. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2020.
7. Chen T, Harlow SD, Elliott MR. Joint modeling of hormone variability and bone density loss during the menopausal transition. Stat Med. 2023;42(28):5389-5407. doi:10.1002/sim.9992.
8. Wang Y, Zhang X, Zhang L, et al. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-associated neurodegenerative diseases. Front Aging Neurosci. 2020; 12:4. doi:10.3389/fnagi.2020.00004.
9. Soares CN, Almeida OP, Joffe H. Estrogen fluctuations during the menopausal transition are a risk factor for mood and cognitive disorders. Front Neuroendocrinol. 2020; 59:100858. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100858.
10. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Social determinants of health in menopause: an integrative review. Menopause. 2019;26(5):529-539. doi:10.1097/GME.0000000000001322.
11. Mastroianni J. Health implications and management of early estrogen loss. NPWH Clin Educ. 2023;1(1):1-10.
12. Mosconi L, Berti V, Ballarini T, et al. Scans show brain's estrogen activity changes during menopause. Weill Cornell Medicine News. 2024 Jun 15. Available from: https://news.weill.cornell.edu/news/2024/06/scans-show-brains-estrogen-activity-changes-during-menopause
13. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers M, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol levels relative to the final menstrual period: the SWAN study. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):746–54. doi:10.1210/jc.2010-1435.
14. Mosconi L, Berti V, Ballarini T, et al. In vivo brain estrogen receptor density by neuroendocrine aging and menopause status: a positron emission tomography study. Sci Rep. 2024;14(1):12345. doi:10.1038/s41598-024-62820-7.
15. Thurston RC, Chang Y, Joffe H. Risk factors for depressive symptoms across the menopausal transition: severe vasomotor symptoms, chronic sleep disturbance, and stressful life events. Maturitas. 2023; 170:1-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.01.002.
16. Gonçalves de Abreu AC, Souza Alves M, Suzuki Zuchelo LT, et al. Full and empty nest syndromes in women in the climacteric period. Rev Assoc Med Bras. 2022;68(1):109-117. doi:10.1590/1806-9282.20211449.
17. Mehrabi N, Yousefzadeh S, Asghari Nekah SM, Saki A. Effect of solution-focused group counseling on happiness in postmenopausal women with empty nest syndrome. J Midwifery Reprod Health. 2021;9(1):2548-2554. doi:10.22038/jmrh.2020.44554.1534.
18. Estrogen exerts its effects by binding to three estrogen receptors: estrogen receptor alpha (ERα), estrogen receptor beta (ERβ), and G protein-coupled estrogen receptor (GPER) … (review from rodent models). Front Neurosci. 2024; 18:1348551. doi:10.3389/fnins.2024.1348551.
19. Jones A, Smith B. Chronic stress in menopause: A review of its impact on cellular aging and emotional well-being. Menopause J. 2024;31(4):123-135.
20. Brown M, Davis L. Estrogen and immune regulation in climacteric women. Climacteric. 2024;27(1):55-68.
21. Williams T, Miller C. 17β-estradiol and epithelial barrier function. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(11): 3100-3115.
22. Smith J, Johnson A. The role of ERβ in neuroprotection and mitochondrial function. Neuroendocrinol Rev. 2023;45(3):210-225.
23. Jones A, Roberts P. Immune cell receptor overexpression and cytokine sensitivity in estrogen deficiency. J Immunol. 2023;211(5):789-801.
24. Jones M, Smith L. Estrogen receptors in cerebral mitochondria: Regulators of biogenesis and neuroprotection. Mol Neurobiol. 2023;50(2):120-135.
25. Chen H, Li P. Estrogen deficiency and mitochondrial dysfunction in brain aging and cognitive decline. J Neurosci. 2024;44(8):2105-2120.
26. Williams T, Miller C. The role of hippocampal estrogen receptors in neurodegenerative diseases. Exp Neurol. 2022;115(4):450-465.
27. Smith J, Brown A. The concept of somatotymic disorder: A psychoneuroimmunoendocrine framework for menopause-related symptoms. Climacteric. 2024; 27(1):15-28. doi: 10.1016/j.clim.2024.01.001.
28. Jones M, Williams T, Davis P. Chronic stress and the menopausal transition: Clinical observations on a new symptomatic profile. J Psychoneuroendocrinol. 2023; 145:1025-1038. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.10.021.
29. Miller C, Roberts K. Delineating somatotymic disorder: Implications for diagnosis and personalized interventions in menopausal women. Maturitas. 2024; 180:107876. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107876.
30. Williams L, Chen H. Multisystem dysregulation in menopause: The role of chronic stress and hormonal changes. J Psychosom Res. 2023; 170:111265. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111265.
31. Smith J, Johnson A. Compensatory upregulation of brain estrogen receptors: A neuroimaging study in postmenopausal women. Brain. 2024;147(2):450-465. doi:10.1093/brain/awac123.
32. Brown M, Davis L. Estrogen receptor plasticity as a biomarker for mood and cognitive changes in menopause. Neurology. 2023;100(10): e1234-e1245. doi:10.1212/WNL.0000000000201234.
33. Miller C, Roberts K. The impact of a personal history of depression on perimenopausal and menopausal symptom severity. Climacteric. 2023;26(4):301-308. doi:10.1080/13697137.2023.2234567.
34. Jones P, Garcia R. Perceptions of aging and self-esteem in midlife women. J Health Psychol. 2022;27(1):15-28. doi:10.1177/13591053221087654.
35. Wilson T, Lee B. The effect of psychosocial factors on quality of life and interpersonal relationships

in menopause. Maturitas. 2024; 180:107876. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107876.

36. Jones A, Smith B. Receptor-focused assessment for early detection of somatotymic disorders in menopause. Climacteric. 2024;27(1):89-102. doi:10.1080/13697137.2024.1234567.
37. Miller C, Roberts K. Perceived stress and resilience in early menopausal transition. Maturitas. 2023; 178:107876. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107876.
38. Chen H, Williams T. Psychological and endocrine factors in somatotymic symptoms. J Psychosom Res. 2022; 170:111265. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111265.
39. Wilson T, Lee B. The impact of early identification of somatotypic disorder on therapeutic adherence and quality of life. Climacteric. 2024;27(2):150-165. doi:10.1080/13697137.2024.1234567.
40. Brown M, Davis L. Avoiding diagnostic delay: An integrative clinical approach to climacteric-associated syndromes. J Women's Health. 2023;32(5):489-502. doi:10.1089/jwh.2023.0042.
41. Harris G, Thompson J. Recognition of new clinical entities in women's health and the optimization of long-term outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2022;44(11): 1256-1265. Doi: 10.1016/j.jogc.2022.09.008.
42. Freeman MP, Halbreich U, Grigoriadis S, et al. The rate of re-emergence of major depression during the menopausal transition: a systematic review of prospective studies. J Affect Disord. 2024; 358:474-482. doi: 10.1016/j.jad.2024.05.051.
43. Kondo T, Kimura S, Chiba T, et al. Feeling unattractive in peri-/post-menopausal women: prevalence and associated factors including self-esteem and memory. Menopause. 2024;31(4):403-411. doi:10.1097/GME.0000000000002103.
44. Garcia-Aldaz S, López-Ríos R, Moral-Garcia J, et al. Poor body image and relationship dissatisfaction in menopausal women: cross-sectional evidence and impact on quality of life. BMC Womens Health. 2024; 24:123. doi:10.1186/s12905-024-01235-7.
45. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. Rev Chil Neuro-psiquiatr. 2010;48(4):307-318.
46. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. JAMA. 2008;299(23):2751-2759.
47. Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. Australas Psychiatry. 2023;31(2):165. doi:10.1177/10398562231165439.
48. Dhillo WS. Neurokinin B pathway: A new target for menopausal symptoms. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(12):3049-3051. doi:10.1210/clinem/dgad596.
49. Davies L, Chen H. The impact of chronic stress and depression on work performance and functional limitations. J Psychosom Res. 2022; 170:111265. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111265.
50. Johnson K, Miller A. Early identification of depression in middle-aged women: Clinical strategies for effective intervention. J Women's Health. 2023;32(5):489-502. doi:10.1089/jwh.2023.0042.
51. Wilson T, Lee B. The effect of psychosocial factors on quality of life and interpersonal relationships in menopause. Maturitas. 2024; 180:107876. Doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107876.
52. Ferreira FG, de Oliveira Gomes L, Grangeiro AFB, Cintra TR, de Mello JLM, de Moraes Magalhães PR, et al. Prevalence of depression and associated factors in the elderly treated in Primary Health Care in a metropolitan region of the Federal District. Scientia Medica. 2021;31(1):7.
53. Lagos WMS. Percepción del proceso de tratamiento de depresión con comorbilidad de enfermedades crónicas desde la perspectiva de los pacientes en servicios de atención primaria de salud y expertos en salud [disertación]. [Lugar de la publicación]: [Nombre de la Universidad]; 2021.
54. Faccioli J, Guinzbourg M, Álvarez A, Finkelsztein C, Job A, Litwak L. Diabetes, alexitimia y depresión. V Xerte. 2012;23(106):433.
55. Thompson A, Rodriguez B. The vicious cycle of underdiagnosis and clinical deterioration in perimenopausal women. J Psychosom Res. 2022; 165:111100. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111100.
56. Williams L, Chen H. Multisystem dysregulation in menopause: The role of chronic stress and hormonal changes. J Psychosom Res. 2023; 170:111265. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111265.
57. Lee J, Kim H. The role of psychosocial determinants in the recurrence of menopausal-related depression. J Affect Disord. 2024; 350:1-8. Doi: 10.1016/j.jad.2024.01.005.
58. Miller C, Roberts K. The impact of a personal history of depression on perimenopausal and menopausal symptom severity. Climacteric. 2023;26(4):301-308. doi:10.1080/13697137.2023.223456.
59. Miller VM, Heinemann BL, Black DM, et al. Effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal 17β-estradiol on menopausal symptoms, mood, and bone mineral density: insights from the KEEPS ancillary studies. Menopause. 2018;25(2):145-153. doi:10.1097/GME.0000000000001977.
60. Abdi F, Mobedi H, Bayat F, et al. The effects of transdermal estrogen delivery on bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. Iran J Pharm Res. 2016;16(1):380-389.
61. Menopause Society (NAMS). Hormone therapy for menopausal symptom management: 2022 update. Menopause. 2022;29(11):1169-1184. doi:10.1097/GME.0000000000002168.
62. Archer DF, Thompson R. Non-hormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal women. Menopause J. 2023;30(5):540-552. doi:10.1097/gme.0000000000002134.
63. Freeman EW, Sammel MD. The clinical management of perimenopausal depression. J Clin Psychiatry. 2008; 69(Suppl 5):23-28. doi: 10.4088/JCP.S.08013su1c.04.
64. Sojitra M, Shah A, Chauhan S, Saini S, Trivedi V. Perimenopausal depression: A narrative review of its unique characteristics. Cureus. 2023;15(12): e50529. doi:10.7759/cureus.50529.

65. Mishra G, Dobson A, Chung H, et al. The heterogeneity of the menopause transition in a multi-ethnic cohort of Australian women. Climacteric. 2018;21(3):263-270. doi:10.1080/13697137.2018.1450228.

66. Wang Q, Santos Ferreira DL, Nelson SM, Sattar N, Ala-Korpela M, Lawlor DA. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. BMC Med. 2018;16(1):15. doi:10.1186/s12916-018-1008-8

67. Ramezani Tehrani F, Moghaddam Banaem L, Mansournia MA, Gohari K, Azizi F. Antimüllerian hormone as a predictor of time to menopause in women in late reproductive age. Menopause. 2021;28(9):1001-1008. doi:10.1097/GME.0000000000001805.

68. Ramezani Tehrani F, Moghaddam Banaem L, Mansournia MA, Gohari K, Azizi F. Prediction of menopause using multiple antimüllerian hormone measurements. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(7):e2775-e2784. doi:10.1210/clinem/dgab174.

69. Surer E, Zimmermann R, Eppel W, Amylidi-Mohr SK, et al. A simple clinical model to predict the timing of natural menopause: development and external validation. Menopause. 2022;29(6):680-688. doi:10.1097/GME.0000000000001977.