



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Journal Pre-proof

Asociación de la infección por SARS-CoV-2 y la administración de las vacunas contra la COVID-19 con alteraciones en el ciclo menstrual.
Revisión de la literatura

Ana Molina-López Olga Ocón Hernández Laura Baena García



PII: S0210-573X(22)00074-0

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.gine.2022.100822>

Reference: GINE 100822

To appear in: *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia*

Received Date: 11 July 2022

Accepted Date: 18 October 2022

Please cite this article as: Molina-López A, Hernández OO, García LB, Asociación de la infección por SARS-CoV-2 y la administración de las vacunas contra la COVID-19 con alteraciones en el ciclo menstrual. Revisión de la literatura, *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100822>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Título

Asociación de la infección por SARS-CoV-2 y la administración de las vacunas contra la COVID-19 con alteraciones en el ciclo menstrual. Revisión de la literatura

Association of SARS-CoV-2 infection and administration of COVID-19 vaccines with alterations in the menstrual cycle. Literature review

Nombres y filiaciones de los autores

Molina-López, Ana^{a,b}; Ocón Hernández, Olga^{a,b*} Baena García, Laura^{b,c}

^a UGC Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

^b Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.

^c Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Ceuta, España.

* Autora de correspondencia:

Olga Ocón Hernández.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Avenida de la Innovación s/n. CP 18016. Granada (España).

e-mail: ooconh@ugr.es

Financiación

Este trabajo se ha financiado a través de la Cátedra de Investigación Antonio Chamorro – Alejandro Otero, lo que ha permitido el desarrollo del Proyecto EVA sobre el efecto de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en los patrones de sangrado de la mujer.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de las participantes del Proyecto EVA.

Conflicto de interés

Las autoras de este artículo declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Palabras clave

Ciclo menstrual, COVID-19, SARS-CoV-2, vacuna

Key words

COVID-19, menstrual cycle, SARS-CoV-2, vaccine

Resumen

Son diversos los factores que pueden afectar al ciclo menstrual de la mujer, entre ellos enfermedades o fármacos, como la enfermedad COVID-19 y las vacunas. El objetivo de esta revisión es explorar los estudios publicados hasta la fecha que han estudiado la presencia de alteraciones que puedan relacionarse con la COVID-19 o la vacunación contra el virus SARS-CoV-2. Se ha realizado una revisión en la base de datos PubMed, seleccionando 10 artículos en los que se ha estudiado el ciclo menstrual de mujeres adultas en edad fértil, 3 de ellos en los que las participantes han sido diagnosticadas de COVID-19 y 7 en los que las participantes han sido vacunadas contra el virus SARS-CoV-2.

Respecto a las alteraciones relacionadas con la COVID-19, entre un 16-47,2% de las participantes presentaron una prolongación de su ciclo, siendo más frecuente en aquellas que informaron de más síntomas de COVID-19, observando una normalización tras 1-2 ciclos.

Respecto a las alteraciones descritas tras la vacunación contra el SARS-CoV-2, un 45-78% de las participantes refirieron alteraciones del ciclo menstrual, con resultados dispares respecto a los diferentes parámetros analizados, excepto en que las alteraciones se resolvían en unos 2 meses. Tanto la enfermedad COVID-19 como la vacunación parecen estar relacionadas con la presentación de alteraciones en la menstruación, siendo éstas limitadas en el tiempo y no graves. Sin embargo, los estudios son escasos hasta la fecha por lo que es importante seguir desarrollando estudios que aporten evidencia científica.

Abstract

A number of factors can affect a woman's menstrual cycle, including diseases or drugs, such as COVID-19 disease and vaccinations. The aim of this review is to explore the studies published to date that have studied the presence of alterations that may be related to COVID-19 or vaccination against the SARS-CoV-2 virus.

We conducted a review in the PubMed database, selecting 10 articles in which the menstrual cycle of adult women of childbearing age was studied, 3 of them in which the participants had been diagnosed with COVID-19 and 7 in which the participants had been vaccinated against the SARS-CoV-2 virus.

Regarding COVID-19-related disturbances, 16%-47.2% of the participants presented a prolongation of their cycle, which was more frequent in those who reported more COVID-19 symptoms, and which normalised after 1-2 cycles.

Regarding the alterations described after SARS-CoV-2 vaccination, 45%-78% of participants reported menstrual cycle alterations, with disparate results for the different parameters analysed, except that the alterations resolved in about 2 months.

Both COVID-19 disease and vaccination appear to be associated with the occurrence of menstrual disturbances, which are limited in time and not severe. However, studies are scarce to date, and it is important to continue to develop studies that provide scientific evidence.

Consideraciones éticas

No procede.

Conflicto de interés

Las autoras de este artículo declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Journal Pre-proof

Introducción

La enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Desde que fue notificado el primer caso de COVID-19 el 31 de diciembre de 2019 en Wuhan, China, se han confirmado más de 539 millones de casos y más de 6 millones de muertes en todo el mundo hasta junio de 2022 [1]. A pesar de que esta enfermedad es mayoritariamente asintomática o cursa con sintomatología leve, un 20% de los afectados presentan sintomatología grave con altas tasas de mortalidad y secuelas con un amplio espectro de afectación: disnea, hipoxemia, linfopenia, alteraciones en el sistema nervioso central y periférico, lesiones cardíacas, renales, hepáticas, arritmias, rabdomiolisis, coagulopatía y shock [2,3].

El SARS-CoV-2 presenta una proteína de espiga (proteína S) en la membrana celular que permite la unión viral a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), que actúa como receptor viral y que se expresa en la superficie de varios órganos y tejidos. Para que el virus pueda entrar en la célula y se una a ECA-2 es necesaria la escisión de la proteína S en sus dos dominios (S1 y S2), escisión facilitada por la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), permitiendo la fusión de las membranas y la entrada del ARN viral en la célula huésped [4]. Está demostrada la presencia de ECA-2 en ovario, placenta y endometrio; en este último, posiblemente su papel sea el de regular procesos de regeneración del endometrio según las necesidades homeostáticas [5–7].

Para poder paliar la transmisión de la COVID-19 se han desarrollado vacunas eficaces contra el virus SARS-CoV-2. La Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado cuatro de estas vacunas, que son las que se están administrando en las campañas de vacunación en Europa. Se trata de 2 vacunas basadas en un vector de adenovirus recombinante que codifican la glicoproteína de espícula de SARS-CoV-2: Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson/Janssen) y ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), y dos basadas en ARN mensajero: ARNm-1273 (Moderna) y BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). En los ensayos clínicos para el desarrollo de dichas vacunas no se han tenido en consideración las alteraciones en el ciclo menstrual como posible efecto adverso [8–11].

Hasta junio de 2022 se han administrado unos 11.900 millones de vacunas contra el SARS-CoV-2 [1]. La Agencia Española del Medicamento, hasta el día 8 de mayo de 2022, ha recibido 70.965 notificaciones de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas, siendo el 73% en mujeres y, entre éstas, un 9% en relación al aparato reproductor o la mama [12] estando descrito hasta un 11% de efectos adversos relacionados con alteraciones del ciclo menstrual en la población británica [13]. A pesar de esto, siguen considerando que no existe relación entre la administración de vacunas con las alteraciones del ciclo menstrual pese a no haber sido suficientemente estudiado.

El ciclo menstrual es un acontecimiento fisiológico único en el sistema reproductivo de la mujer y la regularidad de éste se considera un indicador de salud reproductiva [14], pudiendo verse alterado por diversos factores. Tras el inicio de la pandemia y la vacunación contra la COVID-19 ha aumentado el número de consultas por alteraciones de la menstruación, sin conocer a día de hoy el impacto de estas alteraciones ni los mecanismos implicados. Por ello, este trabajo se plantea como objetivos explorar los estudios publicados hasta la fecha en los que se analiza la relación entre alteraciones del ciclo menstrual y la infección por COVID-19 y aquellos en los que se exploran cambios en los ciclos menstruales tras la vacunación contra el virus SARS-CoV-2.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la literatura publicada en la base de datos PubMed hasta el 15 de julio de 2022. Para el primer objetivo se realizó una búsqueda con los términos Mesh (PubMed) “SARS-CoV-2” OR “COVID-19” AND “menstrual cycle”; y para el segundo los términos “SARS-CoV-2” OR “COVID-19” AND “vaccine” y se combinó con AND “menstrual cycle”, AND “menstrual bleeding”, AND “menses length”.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron aquellos en los que constase que las participantes fueran mujeres en edad fértil con ciclos menstruales regulares; para el primer objetivo que además tuvieran confirmación diagnóstica válida de COVID-19 y para el segundo objetivo que hubieran sido correctamente vacunadas.

Los criterios de exclusión fueron revisiones sistemáticas y meta-análisis, editoriales y cartas al editor y estudios cuyas participantes presentaran condiciones clínicas que se relacionen con alteraciones menstruales, gestantes o mujeres en periodo de lactancia y estudios publicados en otro idioma que no fuese inglés. En total se seleccionaron 49 artículos, 34 de ellos para el primer objetivo y 19 para el segundo.

Resultados

1. Asociación de la infección por SARS-CoV-2 y alteraciones del ciclo menstrual

Se encontraron 34 artículos, 1 de ellos duplicado. Tras leer el título se seleccionaron 16, excluyendo 13 artículos por no cumplir los criterios de inclusión en el resumen. Finalmente, se registraron tres artículos (véase diagrama de flujo en la Figura 1).

El primer trabajo seleccionado es un estudio retrospectivo transversal en el que se compararon los ciclos menstruales de pacientes ingresadas por COVID-19, emparejadas de forma aleatoria por edad con un grupo de mujeres sanas [15]. El segundo son los resultados preliminares de un estudio de cohortes prospectivo en individuos sanos dividido en un grupo con historial de infección por SARS-CoV-2 y otro sin infección pasada [16]. El tercer estudio es un estudio retrospectivo transversal a través de un cuestionario autenticado en mujeres adultas de Jordania e Iraq con antecedente de COVID-19 [17].

(Figura 1)

En los dos primeros trabajos concluyen que las participantes que notificaron cambios en su ciclo menstrual después de la infección por SARS-CoV-2 (28% en el grupo de Li y 16% en el grupo de Khan) también informaron de más síntomas de la enfermedad COVID-19 que las que no lo hicieron [15,16]. En el primer estudio, al analizar los ciclos menstruales de las pacientes con COVID-19, encontraron que una quinta parte de las pacientes presentaba ciclos prolongados. Para explicar los cambios menstruales, se realizó una regresión logística univariada sobre estos posibles factores y solo encontraron asociación con la presencia de complicaciones de la COVID-19. Es decir, cuanto más grave fue la afectación por COVID-19, más probabilidades de presentar un ciclo menstrual prolongado [15]. De las pacientes que presentaron alteraciones en el ciclo menstrual, el 20-35% fue por un aumento de la duración del ciclo [16][17]. En cuanto al volumen de sangrado, fue evaluado en el primer estudio y en el tercero, objetivando que el 20% en ambos trabajos presentó una disminución del volumen; en cambio sí existen diferencias en cuanto a las mujeres que informaron de un aumento del volumen, que fue de un 5% en el primero y un 27,7% en el tercero

[15,17]. El seguimiento mostró que el 84% volvió a presentar un volumen de sangrado menstrual normal y el 99% de las pacientes volvieron a su ciclo normal en el plazo de 1 a 2 meses tras el alta [15], con una media de 57 días para la recuperación del ciclo normal [16]. En cuanto a la valoración del dolor asociado antes o durante la menstruación, solo tenemos valoración en el tercer estudio, en el que informan de cambios en el 42% de las participantes [17].

En el estudio de Al-Najjar, además, realizan una valoración de la percepción de las mujeres sobre el impacto de la infección por COVID-19 en los cambios del ciclo menstrual: el 56,9% creía que la infección podía provocar cambios en la cantidad de sangrado, el 54,2% cambios en la duración del ciclo, el 53,2% cambios en la duración de la menstruación y el 47,8% cambios en el dolor asociado a la menstruación[17].

Se resumen los principales datos de los 3 estudios en la Tabla 1.

(Tabla 1).

2. Asociación de la vacunación contra la COVID-19 y alteraciones del ciclo menstrual

Se encontraron 19 artículos, 6 de ellos duplicados, se eliminó uno tras leer el título y otros 5 artículos por no cumplir los criterios de inclusión en el resumen. Finalmente se registraron 7 artículos (véase diagrama de flujo en la Figura 2), 6 estudios observacionales descriptivos en los que las participantes contestaron un cuestionario con información sobre sus ciclos menstruales antes y después de la vacunación [18–23]; y un estudio retrospectivo de cohortes en el que un grupo de mujeres vacunadas registraron los ciclos antes y después de la vacunación, comparando los resultados con un grupo control de participantes no vacunadas [24].

Según estos estudios, aproximadamente el 45-78% de las mujeres en edad reproductiva que recibieron la pauta de vacunación de cualquiera de las principales vacunas informaron de irregularidades en el ciclo menstrual, independientemente del tipo de vacuna administrada. La incidencia de irregularidades menstruales parece ser ligeramente mayor (60-70%) después de la segunda dosis [19]. Sin embargo, los datos del estudio de Muhaidat encontraron que un mayor porcentaje de participantes que informaron de alteraciones menstruales lo hicieron tras la primera dosis en comparación con la segunda [18]. En aquellas participantes que experimentaron alteraciones en el ciclo, un tercio de ellas aparecieron después de una semana de la vacunación [18,21] y el 86,8% después de un mes [18].

Según los estudios de Muhaidat y Laganá, haber tenido una infección COVID-19 previa no supuso diferencias en la presencia de alteraciones menstruales; no obstante, las anomalías menstruales posteriores a la vacunación sí se asociaron significativamente con la gravedad de la infección [18,19]. Por otro lado, el tipo de vacuna no pareció estar relacionado con la presentación de alteraciones en la menstruación, pero sí se observó una mayor prevalencia entre quienes también presentaron otros efectos adversos asociados a la vacunación [18,21]. Sin embargo, el grupo de Bouchard no encontró diferencias significativas en la duración del ciclo, la duración de la menstruación, el día estimado de la ovulación y la duración de la fase lútea entre los ciclos pre-vacuna, vacuna y post-vacuna [20].

En general, la vacunación se asoció a una variación del ciclo estadísticamente significativa de menos de 1 día [18,24]. Entre el 22 y el 32% presentaron un ciclo más corto [22,23]. Si bien, el grupo de Laganà observó que la mayoría de las participantes informaron de un acortamiento del ciclo de 1 a 5 días tanto después de la administración de la primera dosis como de la segunda [19], cambio que también fue observado en el grupo de Edelman, pero para el subgrupo de pacientes que recibieron ambas dosis en un mismo ciclo [24].

Respecto a la cantidad de sangrado, alrededor del 42% de las participantes presentaron una mayor cantidad de sangrado menstrual [22,23]. El grupo de Laganà estudió la cantidad de sangrado menstrual tras la vacunación por cada tipo de vacuna, observando que el 62,5% de las mujeres que recibieron vacuna de AstraZeneca, el 46,9% de Pfizer-BioNTech y el 64,3% de Moderna presentaron alteraciones en la cantidad de sangrado, la mayoría por aumento de ésta [19]. El grupo de Lee observan mayor cantidad tras la segunda dosis y establecen una mayor prevalencia de aumento de sangrado en aquellas participantes hispanas/latinas, de mayor edad, diagnosticadas de afecciones reproductivas, usuarias de anticoncepción hormonal, con gestaciones previas o que presentaron fiebre o cansancio tras la vacunación [21].

La duración media de la menstruación aumentó en un 26% de las participantes; este aumento fue significativamente (de 6 +/- 0.03 días antes de la vacunación a 6.5 +/- 0.1 días postvacunación en el estudio de Muhaidat) [18,19,22]. En cambio, el grupo de Edelman no encontró cambios en la duración de la menstruación entre participantes antes y después de la vacunación, ni cuando ajustaron los datos con el grupo control [24].

En el estudio de Baena-García y colaboradores, el Proyecto EVA, se valoraron también cambios en los síntomas premenstruales observando un incremento del cansancio (43%), hinchazón abdominal (37%), irritabilidad (29%), tristeza (28%) y cefalea (28%) [23].

El grupo de Rodríguez Quejada, además, incluyó un cuestionario de impacto en la calidad de vida. De las 950 mujeres que contestaron (incluidas las participantes que se excluyeron para la valoración del ciclo menstrual), el 31% comentaron que su calidad de vida se había visto afectada tras la vacunación. Del grupo de mujeres que presentaron alguna alteración en el ciclo, el 56% informaron de una disminución de la calidad de vida en todos los indicadores estándar evaluados: percepción de riqueza, salud física y mental y dolor [22].

En cualquiera de las dos dosis, se resolvieron las alteraciones menstruales por sí solas en dos meses aproximadamente en la mayoría de los casos [18,19].

Se resumen los principales datos de los 7 estudios seleccionados en la Tabla 2.

(Tabla 2)

Discusión

Tras la infección por el virus SARS-CoV-2, entre el 16% y el 47,2% de las mujeres participantes de los estudios seleccionados en esta revisión presentaron alteraciones en el ciclo menstrual, siendo más frecuente en aquellas que informaron de mayor sintomatología COVID-19. La alteración más descrita fue un aumento en la duración del ciclo, resolviéndose los cambios reportados en un plazo de 1 a 2 meses [15–17]. Por otro lado, más de la mitad de las mujeres vacunadas

presentaron alteraciones en el ciclo menstrual tras la administración de la primera o la segunda dosis de vacunación contra la COVID-19, independientemente del tipo de vacuna, y parece no existir relación con el antecedente de infección previo [18,19,21–23], pero sí parece haber una mayor prevalencia de alteraciones en el ciclo menstrual entre aquellas mujeres que presentaron otros efectos adversos a la vacunación [18,21]. En los diferentes estudios analizados, lo más frecuentemente descrito fue una variación de la duración del ciclo de menos de 5 días y un aumento en la cantidad de sangrado menstrual, cambios que se normalizaron en los 1-2 ciclos posteriores [18,19,22–24].

La variabilidad de la duración del ciclo se debe a los acontecimientos que conducen al reclutamiento y maduración del folículo dominante durante la fase folicular, procesos que se sabe se ven afectados por el estrés que puede generar, por ejemplo, una infección o la respuesta inmune de la vacunación [24]. En este sentido, los estudios de Li y Khan parecen demostrar que, ante mayor sintomatología de COVID-19, mayor riesgo de presentar alteraciones en el ciclo menstrual, considerando la infección por SARS-CoV-2 un factor estresante suficiente como para alterar la función ovárica. La rápida recuperación de la normalidad en los ciclos sugiere que los cambios en la menstruación causados por COVID-19 podrían ser consecuencia de cambios transitorios en las hormonas sexuales causadas por la supresión de la función ovárica, que se reanuda rápidamente tras la recuperación [15,16].

Es probable que el tejido endometrial esté a salvo de la entrada del virus SARS-CoV-2 en función de la expresión de ECA-2 y TMPRSS2, que es baja para ECA-2 y media para TMPRSS2 [25]. Considerando que el endometrio se renueva con cada menstruación, las consecuencias derivadas de esta infección vírica podrían ser menos importantes [26]. En el Hospital de La Fe de Valencia se ha realizado un estudio en el que se analizaron biopsias de endometrio de pacientes ingresadas con sintomatología COVID-19, en el que los hallazgos indican que, a pesar de la presencia del gen del receptor ECA-2 en el endometrio, su expresión de ARN mensajero es insuficiente para permitir la infección viral [27].

Se han notificado cambios menstruales tanto en las vacunas basadas en vector de adenovirus recombinante como en las de ARN mensajero, pudiendo plantear que, si existe relación, probablemente sería secundaria a la respuesta inmune de la vacunación [28]. Ninguna de las vacunas contempla en sus prospectos el riesgo de alteraciones menstruales como posible efecto secundario de su administración, siendo la literatura científica muy escasa en relación a los efectos secundarios de la vacunación sobre la salud reproductiva de la mujer, sin poder establecer una relación clara con la presentación de alteraciones menstruales ni el posible mecanismo implicado. Esta falta de información puede deberse a que este tipo de alteraciones no suelen incluirse en los estudios sobre las enfermedades o en los efectos adversos de las vacunas, lo que pone en relieve la falta de una metodología científica con perspectiva de género. Hacen falta por tanto más estudios rigurosos, con mayor número de participantes y con datos más consistentes, que tengan en cuenta los factores de estrés relacionados con la pandemia, la enfermedad COVID-19 y enfermedades preexistentes, entre otros, que mejoren nuestra comprensión de los efectos potenciales de las vacunas y la enfermedad COVID-19 sobre el ciclo menstrual de la mujer.

Conclusiones

Tanto la enfermedad por SARS-CoV-2 como la vacunación parecen estar relacionadas con la presentación de alteraciones en la menstruación, siendo éstas limitadas en el tiempo y no graves. Sin embargo, los estudios son escasos hasta la fecha por lo que es importante seguir desarrollando

estudios que aporten evidencia científica que permita esclarecer los efectos, la duración de los mismos, así como los posibles mecanismos implicados, para así poder informar a las mujeres a las que se administre la vacuna, evitar consultas y pruebas innecesarias en las mujeres que los presenten y garantizando, adicionalmente, el éxito de los programas de vacunación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- [1] Coronavirus disease (COVID-19) n.d.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed October 2, 2021).
- [2] Lashgari R, Teo SP, Pengiran I, Saleha A, Pujol F, Anjorin AA, et al. BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 Post-vaccination Side-Effects Among Saudi Vaccinees. *Frontiers in Medicine* | *WwwFrontiersinOrg* 2021;8:760047.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.760047>.
- [3] Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2451–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP2009575>.
- [4] Albin A, Douglas ·, Noonan M, Pelosi G, Guardo G di, Lombardo M. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based antihypertensive therapies—reply 2020;15:1583–4. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02436-7>.
- [5] Delamuta LC, Monteleone PAA, Ferreira-Filho ES, Heinrich-Oliveira V, Soares-Júnior JM, Baracat EC, et al. Coronavirus disease 2019 and human reproduction: A changing perspective. *Clinics* 2021;76.
<https://doi.org/10.6061/CLINICS/2021/E3032>.
- [6] Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC, Pinheiro SVB, Silva DA, Silva-Filho AL, et al. The Vasoactive Peptide Angiotensin-(1-7), Its Receptor Mas and the Angiotensin-converting Enzyme Type 2 are Expressed in the Human Endometrium n.d.
<https://doi.org/10.1177/1933719108327593>.
- [7] Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril* 2020;114:33–43. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2020.05.001>.
- [8] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 2021.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>.
- [9] Baden LR, el Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- [10] Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine-United States, December 2020. 2020.
<https://doi.org/https://doi.org/10.15585/mmwr.mm695152e1>.
- [11] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
- [12] 15º Informe de Farmacovigilancia sobre VacunasCOVID-19 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios n.d.
<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/15o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/#datos-generales> (accessed July 8, 2022).
- [13] Official MHRA. Coronavirus vaccine - summary of Yellow Card reporting n.d.

- [14] Dovom MR, Ramezani Tehrani F, Djalalinia S, Cheraghi L, Gandavani SB, Azizi F. Menstrual Cycle Irregularity and Metabolic Disorders: A Population-Based Prospective Study 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168402>.
- [15] Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online* 2021;42:260–7. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2020.09.020>.
- [16] Khan SM, Shilen A, Heslin KM, Ishimwe P, Allen AM, Jacobs ET, et al. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:270–3. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.09.016>.
- [17] Al-Najjar Id MAA, Al-Alwany RR, Al-Rshoud FM, Abu-Farha RK, Zawiahid M. Menstrual changes following COVID-19 infection: A cross-sectional study from Jordan and Iraq 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270537>.
- [18] Muhaidat N, Alshrouf MA, Azzam MI, Karam AM, Al-Nazer MW, Al-Ani A. Menstrual Symptoms After COVID-19 Vaccine: A Cross-Sectional Investigation in the MENA Region 2022. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S352167>.
- [19] Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F, Ferrario MM, Cromi A, Bizzarri M, et al. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey 2022. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0452>.
- [20] Bouchard TP, Schneider M, Schmidt M, Manhart M, Fehring RJ. Menstrual Cycle Parameters Are Not Significantly Different After COVID-19 Vaccination 2022. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0097>.
- [21] Lee KMN, Junkins EJ, Luo C, Fatima UA, Cox ML, Clancy KBH. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. vol. 8. 2022.
- [22] Rodriguez Quejada L. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination n.d. <https://doi.org/10.1177/17455057221109375>.
- [23] Baena-García L, Aparicio VA, Molina-López A, Aranda P, Cámara-Roca L, Ocón-Hernández O. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: The EVA project. *Women's Health* 2022;18. <https://doi.org/10.1177/17455057221112237>.
- [24] Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstetrics and Gynecology* 2022;139:481–9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004695>.
- [25] Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2020;114:223–32. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2020.06.026>.
- [26] Carp-Veliscu A, Mehedintu C, Frincu F, Bratila E, Rasu S, Iordache I, et al. The Effects of SARS-CoV-2 Infection on Female Fertility: A Review of the Literature. *Public Health* 2022;19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020984>.
- [27] de Miguel-Gómez L, Romeu M, Castells-Ballester J, Pellicer N, Faus A, Mullor JL, et al. Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women

with COVID-19: a preliminary study. Am J Obstet Gynecol 2022;226:434–7.
<https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.10.019>.

- [28] Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. BMJ 2021:n2211.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>.

Journal Pre-proof

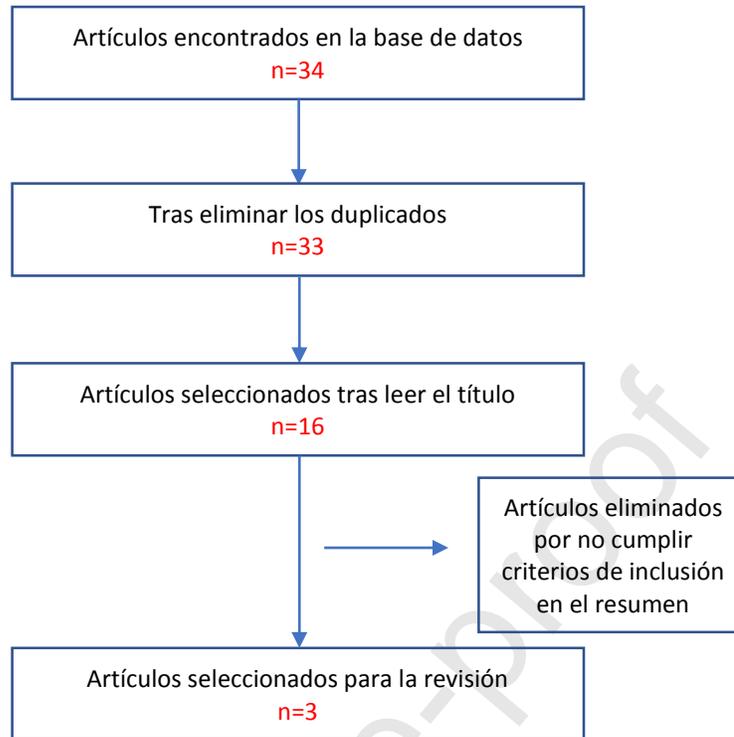


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda de artículos para objetivo principal 1.

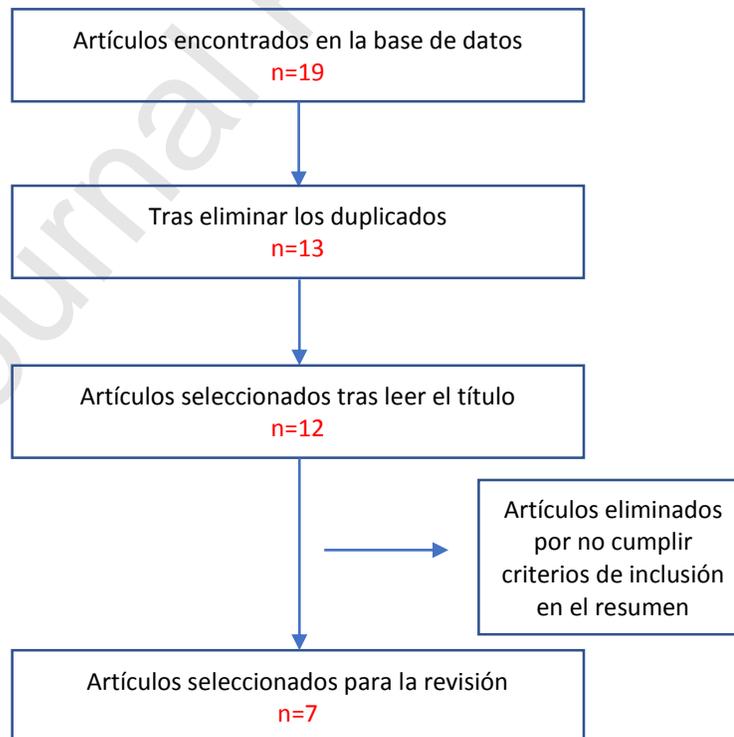


Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda de artículos para objetivo principal 2.

Autor y año	Tipo de estudio	Muestra y criterios de selección	Recogida de datos	Principales hallazgos
Li y col. 2021 [15]	Estudio retrospectivo transversal	177 mujeres Criterios de inclusión: -Mujeres en edad fértil con COVID-19 (con test positivo) Criterios de exclusión: -Embarazo -Lactancia -Disfunción gonadal - Antecedente de ooforectomía o histerectomía	Mujeres ingresadas en el hospital Tongji Junio 2019 – Marzo 2020	25% alteraciones en el volumen de sangrado (principalmente disminución) 28% cambios en el ciclo menstrual (principalmente ciclos más largos) Alteraciones menstruales sobretodo en pacientes con complicaciones sistémicas. Pacientes graves presenta ciclos más largos. Durante el seguimiento todas, excepto 1, recuperaron sus ciclos normales.
Khan y col. 2021 [16]	Estudio prospectivo de cohortes	127 mujeres Criterios de inclusión: -Casos positivos para SARS-CoV-2 -18-45 años Criterios de exclusión: -embarazo en curso -embarazo reciente	Estudio ARIZONA CoVHORT Inicio mayo 2020	El 16% de las que informaron de alteraciones en el patrón menstrual, presentaba más síntomas de COVID-19 y era más probable que fuera de origen hispano. De ellos el 60% informó de periodos irregulares, el 45% de un aumento del síndrome premenstrual y el 35% de un aumento de la duración del ciclo
Al-Najjar y col. 2022 [17]	Estudio transversal	483 mujeres Criterios de inclusión: -Mujeres adultas con antecedente de infección por COVID-19 Criterios de exclusión: -No consta	Cuestionario autenticado 17 enero – 1 febrero de 2022	El 47,2% presenta cambio en el número de días y la cantidad de sangre entre dos periodos consecutivos.

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión de artículos relacionados con COVID-19 y ciclo menstrual

Autor y año	Tipo de estudio	Muestra y criterios de selección	Recogida de datos	Principales hallazgos
Muhaidat y col. 2022 [18]	Estudio transversal descriptivo	2.269 mujeres vacunadas Criterios de inclusión: -Mujeres vacunadas en edad fértil de Oriente Medio y Norte de África Criterios exclusión: -Premenopáusicas o menopáusicas -Embarazadas o lactantes -Insuficiencia ovárica -Menopausia hipotalámica -Histerectomía	Cuestionario Julio 2021-Agosto 2021	63% presentaron alteraciones menstruales tras vacunación. 93,6% de los casos se resolvieron en 2 meses. No diferencias entre tipo de vacuna. Mayor prevalencia de irregularidades en aquellas que presentaron otros efectos adversos asociados.
Laganà y col. 2022 [19]	Estudio transversal descriptivo	164 mujeres vacunadas Criterios de inclusión: -Mujeres en edad fértil vacunadas con ciclos regulares -Sangrado menstrual habitual entre 3 y 7 días Criterios de exclusión: -Cualquier tipo de tratamiento hormonal o no hormonal -Enfermedades ginecológicas o no ginecológicas -Menopausia o perimenopausia -Ciclos irregulares los 12 meses anteriores a la administración de la vacuna	Cuestionario MECOVAC Septiembre – Octubre 2021	>50% que recibieron 2 dosis tuvieron irregularidades en el ciclo menstrual al menos en el 1º mes. En la mitad de los casos se resuelve en el plazo de 2 meses.
Bouchard y col. 2022 [20]	Estudio transversal descriptivo	75 mujeres vacunadas Criterios de inclusión: -Mujeres de 18-42 años con ciclos regulares -Vacunadas en los últimos 3 meses -No lactantes en los últimos 3 meses Criterios de exclusión: -Tratamientos que afecten la ovulación -Embarazo o lactancia actual -Problemas de fertilidad	Cuestionario	No diferencias en el sangrado menstrual y los parámetros del ciclo menstrual después de la vacunación en los registros. 22% de las participantes tuvieron la percepción de que sus ciclos habían cambiado.
Edelman y col. 2022 [24]	Estudio retrospectivo de cohortes	3.959 mujeres (2.403 vacunadas y 1.556 no vacunadas) Criterios de inclusión: -Mujeres de 18-45 años con ciclos normales. Criterios de exclusión: -Síndrome de ovario poliquístico -Alteraciones tiroideas -Endometriosis	Mujeres usuarias de aplicación "Natural Cycles" Octubre 2020- Septiembre 2021	Aumento de 0,64 días en el 1º ciclo tras la 1ª dosis administrada. Aumento de 0,79 días en el 1º ciclo tras la 2ª dosis administrada. No diferencias en la duración de la menstruación según el estado de vacunación. El grupo no vacunado no presentó

		-Tratamiento anticonceptivo de emergencia en alguno de los ciclos -Tratamiento con anticonceptivos hormonales		cambios en el ciclo durante ese mismo periodo.
Rodríguez Quejada y col. 2022 [22]	Estudio retrospectivo	408 mujeres vacunadas Criterios de inclusión: -Mujeres de 18 a 41 años con ciclos regulares con o sin anticoncepción hormonal Criterios de exclusión: -Embarazo y lactancia -Antecedentes que puedan provocar ciclos irregulares o menopausia precoz -Antecedente de COVID-19 en el último año	Cuestionario Julio-Septiembre 2021	El 45,1% presentaron alguna alteración en el ciclo menstrual: -Frecuencia: 25% disminución y 31,53% aumento -Regularidad: 42,93% irregular y 5,97% amenorrea -Duración: 26,08% prolongada -Volumen: 41,84% aumento y 20,65% disminución. El 31,36% del total de mujeres que respondieron la encuesta consideran que su calidad de vida se vio afectada después de la vacunación.
Baena-García y col. 2022 [23]	Estudio transversal retrospectivo	14.153 mujeres vacunadas Criterios de inclusión: -Edad 18-55 años -IMC entre 18,5 – 39,9 -No patología tiroidea -No síndrome ovario poliquístico -No endometriosis -No enfermedades graves	Proyecto EVA Cuestionario Junio – Septiembre 2021	78% informa de cambios en el ciclo menstrual. De estas existe asociación con: -Edad superior 35 años -Ligeramente más fumadoras Cambios más predominantes: mayor sangrado (43%), mayor dolor (41%), retraso menstrual (38%), menor cantidad de días de menstruación (34,5%) y ciclo más corto (32%).
Lee y col. 2022 [21]	Estudio observacional retrospectivo	27.143 mujeres -Mayores de 18 años con ciclos regulares (con o sin anticoncepción hormonal) -No embarazadas -No antecedente de COVID-19 -Vacunación completa	Cuestionario 7 abril – 29 junio de 2021	Aumento de la cantidad de sangrado en 42,1%. Grupo de mayor sangrado asociado a mujeres no blancas, de mayor edad, afecciones reproductivas, usuarias de anticoncepción hormonal, con gestaciones previas o que presentaron fiebre o cansancio tras la vacunación.

Tabla 2. Artículos incluidos en la revisión de artículos relacionados con vacunación contra el SARS-CoV-2 y ciclo menstrual