

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La relación entre la vacunación con COVID-19 y la irregularidad menstrual: ¿qué se ha descrito en la bibliografía?

[The relationship between COVID-19 vaccination and menstrual irregularity: what has been described in the literature?]

Tiago Almeida Costa

Departamento de Obstetricia y Ginecología, 8ª COREME del Departamento Municipal de Salud de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Resumen

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud decretó la pandemia de COVID-19 y para prevenir los casos de Síndrome Respiratorio Agudo Severo y otras complicaciones una de las medidas adoptadas fue la vacunación contra el COVID-19. El virus SARS-CoV-2, responsable del COVID-19, penetra en las células huésped a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II que se expresan en diversos órganos como el útero y los ovarios. Hasta el último trimestre de 2021, se han aprobado en todo el mundo unas doce vacunas, en seis categorías diferentes, contra el COVID-19, y entre los efectos adversos se han notificado irregularidades menstruales. En varios estudios se mencionan alteraciones del ciclo menstrual tales como alteración de la duración del ciclo, aumento del flujo menstrual, dismenorrea y amenorrea de 7 a 30 días después de la administración de la última dosis de COVID-19. También se observó en estos estudios que mujeres que no presentaban irregularidades después de la primera dosis de la vacuna, empezaron a tenerlas después de la segunda dosis. En general, las anomalías del ciclo menstrual cesan dentro de los 3 meses después de la última dosis de la vacuna y no hay un impacto definitivo sobre la fertilidad de la mujer.

Autor correspondencia

Tiago Almeida Costa
tialmeidac@gmail.com

Palabras claves

Vacuna, COVID-19, Irregularidad menstrual, SARS-CoV-2, Ciclo menstrual.

Key words

Vaccine, COVID-19, Menstrual irregularity, SARS-CoV-2, Menstrual cycle.

Fecha de Recibido

18 de mayo de 2024

Fecha de Aceptación

06 de agosto de 2024

Fecha de Publicado

30 de agosto de 2024

Aspectos bioéticos

Los autores declaran que el estudio no incluye pacientes para la generación de datos..

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

Uso de datos

La información cruda anonimizada será enviado junto con el manuscrito.

Reproducción

Artículo de acceso gratuito para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

ABSTRACT

In March 2020, the World Health Organization decreed the COVID-19 pandemic and to avoid cases of Severe Acute Respiratory Syndrome and other complications, one of the measures adopted was vaccination for COVID-19. The SARS-CoV-2 virus, responsible for COVID-19, enters host cells through angiotensin II converting enzyme receptors that are expressed in various organs such as the uterus and ovaries. Until the last quarter of 2021, around the world, about twelve vaccines were approved, in six different categories, for COVID-19 and among the adverse effects there was the report of menstrual irregularities. In several studies, changes in the menstrual cycle are mentioned, such as changes in the duration of the cycle, increased menstrual flow, dysmenorrhea and amenorrhea from 7 to 30 days after the administration of the last dose for COVID-19. It was also observed in these studies that women who did not have irregularities after the first dose of the vaccine started to have them after the second dose. In general, changes in the menstrual cycle cease within 3 months after the last dose of the vaccine and there is no definitive impact on the womans fertility.

Introducción

La pandemia por COVID-19, una enfermedad causada por la infección SARS-CoV-2, fue anunciada por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 [1]. A través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE 2), el virus es capaz de invadir las células de diversos órganos del cuerpo humano, lo que se refleja en su variedad de síntomas [2,3]. Durante la pandemia, con el objetivo de reducir los casos de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y su resultado negativo, entre otras medidas preventivas, se desarrollaron vacunas para el COVID-19 [4,5].

En lo que respecta específicamente a la salud de la mujer, teniendo en cuenta el COVID-19 y su vacunación, las mujeres que ya utilizaban anticonceptivos orales combinados o se sometían a terapia hormonal sustitutiva mostraron una aparente protección frente a la infección por el SARS-CoV-2 [6,7]. Además, en las mujeres embarazadas, debido a la mortalidad materna y fetal o a complicaciones como la infección placentaria, también estaba indicada la vacunación contra el COVID-19 [8,9,10].

En mujeres no embarazadas, de los efectos adversos a la vacunación con COVID-19, se han descrito alteraciones del ciclo menstrual [11,12,13]. En estudios anteriores a COVID-19 se ha observado la relación entre el estrés, otras infecciones víricas u otras vacunas con la irregularidad menstrual, debido a un mecanismo de supresión ovárica [13]. Además, en el contexto de COVID-19, también se han notificado trastornos de la coagulación y manifestaciones hemorrágicas [2,14].

Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo realizar una revisión de lo que está disponible actualmente en la literatura sobre la relación entre la vacunación para COVID-19 y los cambios en el ciclo menstrual.

La interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema reproductor femenino

Los receptores ACE2 se expresan en órganos del aparato reproductor femenino como los ovarios, el útero, las trompas uterinas, la vagina y la placenta, por lo que el aparato reproductor femenino es susceptible de infección por el

SARS-CoV-2 [15,16]. La angiotensina II y la ECA2 también participan en la fase folicular y la ovulación del ciclo menstrual, y también actúan sobre el tejido endometrial en las fases del ciclo uterino, por lo que cuando hay alteración de la ECA2, como en el COVID-19, puede haber repercusiones como trastornos menstruales, infertilidad o sufrimiento fetal [3].

En la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, además del daño viral directo a las células de los órganos del sistema reproductor, hay un desequilibrio en la retroalimentación endocrina debido a la activación del hipotálamo y de la hipófisis por la respuesta inmune que puede afectar el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) [17]. Otro mecanismo presente en este escenario fue el impacto psico-emocional de la pandemia de COVID-19 ante situaciones como el miedo a las vacunas que surgieron en tan poco tiempo lo que promovió condiciones de estrés, miedo y ansiedad que se reflejan en la liberación de cortisol y la consecuente activación del hipotálamo y la hipófisis, por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con efecto sobre el eje HPG [18,19,20].

También se describe la afectación de otros sistemas por el SARS-CoV-2 que puede repercutir en el aparato reproductor femenino, como la presencia del virus en células tiroideas y su asociación con el hipotiroidismo, que puede provocar una alteración secundaria del ciclo menstrual [21,22].

Cambios en el ciclo menstrual tras la vacunación contra COVID-19

Hasta el último trimestre de 2021, se han aprobado en todo el mundo unas doce vacunas, de seis categorías diferentes, para la COVID-19. Entre las reacciones adversas, destacaron las reacciones locales y, a nivel de investigación, se centró el estudio de las reacciones alérgicas y cardiovasculares dentro de las reacciones sistémicas. Sin embargo, se observó una relación entre la vacunación y los cambios en el ciclo menstrual [23,24].

En su revisión, Nazir et al (2022) [25] informan de que en una muestra de 78. 138 mujeres, 39. 759 experimentaron

irregularidades menstruales tras la vacunación contra COVID-19. De los cambios, el estudio evidenció disminución de la duración del ciclo, sangrado uterino fuera del período menstrual y aumento del flujo menstrual.

En el estudio publicado por Lagana et al (2022) [26] se observó que hasta el 60% de las mujeres presentaban irregularidad menstrual tras la administración de al menos una dosis de la vacuna COVID-19. Además, con la administración de dos o más dosis, cerca del 70% de la muestra informó de cambios en el ciclo menstrual tras la vacunación.

En el estudio de cohortes de Edelman et al (2022) [27], se evaluaron 3.959 individuos, de los cuales 2.403 fueron vacunados para COVID-19, y se constató la presencia de irregularidad menstrual en las mujeres vacunadas en comparación con las no vacunadas. Sin embargo, no hubo cambios en el número de días de menstruación, sólo en la duración del ciclo.

Zhang et al (2022) [23] evaluaron una muestra de 14.431 mujeres, de las cuales 13.118 habían recibido al menos una dosis de la vacuna COVID-19 y de ellas al menos el 35,26% presentaban alguna irregularidad menstrual. Entre las alteraciones destacaron sangrado fuera del período menstrual, amenorrea, retraso menstrual y variabilidad del ciclo.

En un estudio realizado con 2.269 mujeres residentes en la región de Oriente Medio y Norte de África, Muhaidat et al (2022) [28] describen que el 66,3% de la muestra presentó alguna irregularidad menstrual después de la vacunación para COVID-19, apareciendo tal reacción ya después de la primera dosis para el 46,7% de la muestra. Entre los síntomas más prevalentes se encontraban la variabilidad del ciclo menstrual, la dismenorrea, la disminución de la duración del ciclo, el aumento del flujo sanguíneo y el aumento de los días de menstruación. Además, se observó que las mujeres que tuvieron otras reacciones a la vacuna, como fiebre, dolor de cabeza, dolor local o náuseas, presentaron una mayor prevalencia de irregularidad menstrual en comparación con las que no tuvieron otros efectos adversos.

Lee et al (2022) [29] también informan en su estudio, que contó con una muestra de 39.129 mujeres todas vacunadas para COVID-19, de la relación entre las mujeres que tuvieron reacciones adversas distintas de las irregularidades menstruales, en las que experimentan síntomas menstruales con mayor intensidad. En este estudio, la alteración del ciclo menstrual con mayor incidencia fue el aumento del flujo.

Es relevante destacar que, estadísticamente, no hubo relación entre la irregularidad menstrual y el tipo de vacuna administrada para COVID-19 [23,26,28,29]. Asimismo, hasta la fecha, no se ha observado un aumento de las comorbilidades ginecológicas en las pacientes vacunadas que presentaban algún trastorno menstrual [28]. En la mayoría de las pacientes evaluadas, el ciclo menstrual volvió a ser regular en un período de hasta 3 meses después de la última dosis de la vacuna administrada [23,28,30]. Hasta el momento no se ha observado un impacto definitivo sobre la fertilidad femenina en aquellas pacientes que mostraron algún cambio en el ciclo menstrual tras la vacunación con COVID-19 [30,31].

Las molestias menstruales posvacunación se registraron, en general, entre 7 y 30 días después de la administración de la última dosis [23,28]. Se cree que existe un efecto inmunológico acumulativo debido a la reexposición al antígeno durante la vacunación para el COVID-19, ya que la mayoría de los estudios describen que las mujeres que no presentaron irregularidad menstrual tras la primera dosis empezaron a presentar esta reacción adversa tras la segunda dosis, pero también porque algunos estudios sugieren que las mujeres que habían tenido COVID-19, SARS-CoV-2 SARS u otras reacciones adversas a la vacuna serían más sintomáticas en cuanto a los cambios del ciclo menstrual [25,26].

Conclusión

Por lo tanto, es evidente que puede establecerse una relación entre la vacunación para COVID-19 y la posterior manifestación de irregularidad menstrual, de modo que existe un predominio de. Sin embargo, es esencial subrayar que esta alteración del ciclo menstrual postvacunal es temporal y no perjudica la fertilidad femenina.

Referencias

- [1] World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>
- [2] Almeida Costa T, Cunha Lima MA, Kniess I, Marques Vieira L, Delmondes-Freitas Trindade LM. Cambios en la función hepática causados por COVID-19 y su impacto en el resultado clínico del paciente: una revisión sistemática. *Rev. colomb. Gastroenterol.* 2021 Sep ;36(3):302-1.
- [3] Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al.. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* (2020) 26:367–73.
- [4] World Health Organization Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Internet].
- [5] Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Feb;28(2):202-221.
- [6] Romero, J. P. . El enigma del coronavirus – Nuevas subvariantes de subvariantes del SARS-CoV-2 – COVID-19 y embarazo - ¿Existe algún lado bueno de la pandemia?. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia.* 2022 Jul; 68(2).
- [7] Dambha-Miller H, Hinton W, Wilcox CR, Joy M, Feher M, et al. Mortality in COVID-19 among women on hormone replacement therapy: a retrospective cohort study. *Fam Pract.* 2022 May; cmac041.
- [8] Pacheco-Romero, J. El enigma del coronavirus – De pandemia a endemia COVID-19 - ¿Debemos seguir cuidándonos?. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia.* 2023 Apr; 69(1).
- [9] Romero, J. P. El enigma del coronavirus – Reinfecciones por COVID-19, COVID prolongado – Vacunas bivalentes - La gestante – Derechos humanos y Ética. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia.* 2022 Dec; 68(4).
- [10] Romero, J. P. El enigma del coronavirus – ¿El final de la pandemia COVID-19? – La mujer, la gestante y el feto – Vacunas - Futuro. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia.* 2022 Oct; 68(3).
- [11] Barabás K, Makkai B, Farkas N, Horváth HR, Nagy Z, Váradi K, Zelena D. Influence of COVID-19 pandemic and vaccination on the menstrual cycle: A retrospective study in Hungary. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 27;13:974788.
- [12] Martínez-Zamora MÁ, Feixas G, Gracia M, Rius M, Quintas L, de Guirior C, Carmona F. Evaluation of menstrual symptoms after Coronavirus disease 2019 vaccination in women with endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2023 Jan-Dec;19:17455057231176751.
- [13] Wang S, Mortazavi J, Hart JE, Hankins JA, Katuska LM, Farland LV, Gaskins AJ, Wang YX, Tamimi RM, Terry KL, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Chavarro JE. A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jul 13;227(5):739.e1–739.e11.
- [14] Chen H., Tong Z., Ma Z., Luo L., Tang Y., Teng Y., Yu H., Meng H., Peng C., Zhang Q., Zhu T., Zhao H., Chu G., Li H., Lu H., Qi X. Gastrointestinal bleeding, but not other gastrointestinal symptoms, is associated with worse outcomes in COVID-19 patients. *Front. Med.* 2021;8.
- [15] Zupin L, Pascolo L, Zito G, Ricci G, Crovella S. SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? *J Assist Reprod Genet.* (2020) 37:2399–403. 10.1007/s10815-020-01917-0
- [16] Zhang J, Wu Y, Wang R, Lu K, Tu M, Guo H, et al. Bioinformatic analysis reveals that the reproductive system is potentially at risk from SARS-CoV-2. *Preprints.* (2020). 10.20944/preprints202002.0307.v1

- [17] Geslot A, Chanson P, Caron P.. Covid-19, the thyroid and the pituitary – the real state of play. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83:103–108.
- [18] Demir O, Sal H, Comba C.. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol* 2021;41:1257–1261.
- [19] Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL, Pearson JT, Benhar Noccioli E, Reissner HR, Kraker von Schwarzenfeld A, Acuna J.. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS One* 2021;16:e0258314.
- [20] Nillni YI, Rasmusson AM, Paul EL, Pineles SL. The Impact of the Menstrual Cycle and Underlying Hormones in Anxiety and PTSD: What Do We Know and Where Do We Go From Here? *Curr Psychiatry Rep.* 2021 Jan 6;23(2):8.
- [21] Kothandaraman N., Rengaraj A., Xue B., Yew W.S., Velan S.S., Karnani N., Leow M.K.S. COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021;320:E139–E150.
- [22] Sharma N, Dutta D, Sharma LK. Hyperprolactinemia in Children with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Dec 15;9(4):350-354.
- [23] Zhang B, Yu X, Liu J, Liu J, Liu P. COVID-19 vaccine and menstrual conditions in female: data analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *BMC Womens Health.* 2022 Oct 5;22(1):403.
- [24] Moro PL, McNeil MM. Successes of the CDC monitoring systems in evaluating post-authorization safety of COVID-19 vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(3):281–4.
- [25] Nazir M, Asghar S, Rathore MA, Shahzad A, Shahid A, Ashraf Khan A, Malik A, Fakhar T, Kausar H, Malik J. Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunas.* 2022 Sep-Dec;23:S77-S87.
- [26] Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F, Ferrario MM, Cromi A, Bizzarri M, Garzon S, Cosentino M. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open Med (Wars).* 2022 Mar 9;17(1):475-484.
- [27] Edelman A, Boniface ER, Benhar E, et al. Association between menstrual cycle length and coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: a U.S. cohort. *Obstet Gynecol.* 2022;139(4):481–489.
- [28] 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. *Int J Womens Health.* 2022 Mar 28;14:395-404.
- [29] 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. *Sci Adv.* 2022 Jul 15;8(28):eabm7201.
- [30] Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Veiga A. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2023 Mar 1;29(2):177-196.
- [31] Blumberg D, Sridhar A, Lakshminrusimha S, Higgins RD, Saade G. COVID-19 Vaccine Considerations during Pregnancy and Lactation. *Am J Perinatol.* 2021 May;38(6):523-528.