









Cambios menstruales y dismenorrea posterior a las vacunas COVID-19. Estudio CAMVA-COVID-19

 Katiuska Ríos Calderón,¹  Yeiry González,²  Mónica Elizabeth Cabrera-Sosa,³
 Linder Díaz Colmenarez,⁴  Yohaina Haddad,⁵  Rómely del Valle Blanco Salazar,⁶
 Paula Cortiñas,⁷  Indira Centeno.⁸

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la vacuna contra COVID-19 produce cambios en el patrón menstrual, tipo de cambio y dismenorrea.
Métodos: Estudio observacional transversal. Se realizaron 6616 encuestas digitales a mujeres que recibieron vacuna contra COVID-19. Se aplicó encuesta vía redes y en consultas ginecológicas. Se calcularon desde tablas 2x2, porcentajes e intervalos de confianza del 95 %, se analizaron cambios menstruales en la muestra y en subgrupos según el tipo de vacuna, número de dosis, edad y residencia.

Resultados: El 86,5 % (3535/4087) refirió cambios menstruales, siendo los más frecuentes: retraso menstrual (40,4 %) y sangrado menstrual más abundante (37,7 %). Hubo dismenorrea en 39 % acompañando cambios menstruales, y 2,1 % como único síntoma. Se observó diferencia estadísticamente significativa: 1) más cambios menstruales con mecanismo de acción vector viral chimpancé al compararse con virus inactivado; 2) vector viral humano y virus inactivado más cambios menstruales en el grupo de 18-34 años al compararse con 35-50 años y menos cambios al compararse con vector viral chimpancé en 35-50 años, y 3) ARNm fue el que menos se asoció con ausencia menstrual al compararse con vector viral humano 53 % y chimpancé 50 % más frecuente.

Conclusión: Los cambios menstruales son muy frecuentes luego de vacunación contra COVID-19, estando esto en relación con el tipo de vacuna aplicada. Algunos mecanismos de acción parecen relacionarse con mayor o menor riesgo a cambios menstruales específicos.

Palabras clave: COVID-19, Pandemias, Vacuna COVID-19, Ciclo menstrual, Trastorno de la menstruación, Dismenorrea.

Menstrual changes and dysmenorrhea after to the COVID-19 Vaccines. CAMVA-COVID-19 Study

SUMMARY

Objective: To evaluate if the COVID-19 vaccine produces changes in the menstrual pattern, type of change and dysmenorrhea.
Methods: Observational and cross-sectional study. 6616 digital surveys were carried out on women who received a vaccine against COVID-19. A survey was applied via networks and in gynecological consultations. Percentages and 95 % confidence intervals were calculated from 2x2 tables, menstrual changes were analyzed in the sample and in subgroups according to type of vaccine, number of doses, age, and residence.

Results: 86.5 % (3535/4087) reported menstrual changes, the most frequent being: menstrual delay (40.4 %) and heavier menstrual bleeding (37.7 %). Dysmenorrhea presented in 39 % accompanying menstrual changes, but 2.1 % as the only symptom. A statistically significant difference was observed: 1) more menstrual changes with mechanism of action chimpanzee viral vector when compared to inactivated virus, 2) human viral vector and inactivated virus more menstrual changes 18-34 years compared to 35-50 years and less changes when compared to chimpanzee viral vector in 35-50 years 3) mRNA was the least associated with menstrual absence when compared to human viral vector 53 % and chimpanzee 50 % more frequent.

Conclusion: Menstrual changes are very common after vaccination against COVID-19, this being related to the type of vaccine administered. Some mechanisms of action seem to be related to a greater or lesser risk of specific menstrual changes.

Keywords: COVID-19, Pandemics, COVID-19 vaccine, Menstrual cycle, Menstruation disturbances, Dysmenorrhea

¹Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana. Caracas; Centro Ejecutivo Los Leones. Barquisimeto. Venezuela. ²Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana y Centro 100%Salud. Caracas, Venezuela. ³Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana. y VIDAMED Centro Médico Quirúrgico. Caracas, Venezuela. ⁴Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. Clínica Sanatorio Alemán. Concepción, Chile. ⁵Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana y Centro Clínico Profesional Caracas. Caracas, Venezuela. ⁶Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana. Caracas, Venezuela. ⁷Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana; Universidad Central de Venezuela, Cátedra de Ginecología y Clínica Santa

Sofía. Caracas, Venezuela. ⁸ Especialista en Ginecología y Reproducción Humana. Cruz Roja Venezolana; Universidad Central de Venezuela, Cátedra de Ginecología y clínica El Ávila. Caracas, Venezuela. Correo de correspondencia: katiuska.rios@gmail.com

Forma de citar este artículo: Ríos K, González Y, Cabrera-Sosa M, Díaz L, Haddad Y, Blanco R, *et al.* Cambios menstruales y dismenorrea posterior a las vacunas COVID-19. Estudio CAMVA-COVID-19. Rev Obstet Ginecol Venez. 2023; 83(1): 6-17. DOI: 10.51288/00830104

INTRODUCCIÓN

En el año 2019, se descubre en China un nuevo virus, el cual fue nombrado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), responsable de la COVID-19 (coronavirus disease - 2019), propagándose, desde entonces, a nivel mundial (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declara el 11 de marzo de 2020 que el brote de la COVID-19 es una pandemia de neumonía atípica (1), por lo que dicha organización y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), comienzan a difundir recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

Mientras fue incrementando la gravedad y los casos de la COVID-19 a nivel mundial, las sociedades científicas comenzaron a ocuparse arduamente en obtener evidencias que permitiesen esclarecer las características de esta patología, epidemiología, características microbiológicas, clínica, pruebas diagnósticas, tratamientos e, inclusive, el desarrollo de vacunas que pudiesen prevenirla (2).

Para la década de 2010, ya muchos investigadores científicos estudiaban tratamientos y vacunas de ARNm, apareciendo el primer ensayo clínico de vacuna ARNm para enfermedades infecciosas al utilizar lo aprendido en los estudios con el virus del resfriado de Yassine y el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS). Esto permitió que, al declararse la pandemia, se pusieran en marcha muchos ensayos clínicos para desarrollar las vacunas para la prevención de la COVID-19 en tiempo récord (3, 4).

En noviembre de 2020, Reino Unido se convirtió en el primer país del mundo en aprobar la vacuna contra el coronavirus de Pfizer/BioNTech a través de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA). Debido a la necesidad urgente de vacunas, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autoriza el uso de

dos vacunas contra la COVID-19 de ARNm, de Pfizer-BioNTech y de Moderna (4, 5). Esta necesidad urgente por las vacunas contra la COVID-19 demandó mayor información en menos tiempo del que se requiere en el proceso normal de aprobación por parte de los organismos reguladores, aunque tenían que cumplir con los rigurosos estándares de seguridad y eficacia (6, 7).

A finales de diciembre de 2021, unos 12 meses después de que la primera vacuna anti-COVID-19 recibiera la aprobación para ser incluida en la lista OMS de uso en emergencias, se habían administrado más de 9000 millones de dosis de esta vacuna en todo el mundo y el 48 % de la población mundial había sido vacunada (8). Las tecnologías usadas son muy variadas y pueden dividirse en “tradicional”, recientemente comercializadas (recombinantes y de vectores) y otras (2).

Independientemente de la tecnología usada, las vacunas funcionan activando el sistema inmunitario para protegerlo de enfermedades, esta movilización también puede producir una cascada de respuestas inflamatorias localizadas (p. ej., dolor en el lugar de la inyección) o sistémicas (p. ej., fatiga y/o fiebre), las cuales son consideradas efectos secundarios. Los principales síntomas reportados durante las investigaciones para estas vacunas contra la COVID-19 fueron: molestia o dolor en el lugar de la inyección, cefaleas, mialgias, escalofríos, artralgias, fatiga y fiebre, que no suelen durar más de tres días (9).

Iniciando el año 2021 y posterior a la aplicación de la vacuna contra la COVID-19, pacientes femeninas a nivel mundial reportaron cambios menstruales (10,11). Instituciones estatales como la Agencia Española de Medicamentos, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) y las universidades de Illinois y Harvard, iniciaron investigaciones para documentar si existían o no cambios menstruales (11).

Los mecanismos fisiológicos que regulan el ciclo menstrual son producto de la interacción de hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas y su impacto sobre el tracto genital. La interacción entre los sistemas endocrino, nervioso e inmune ha sido ampliamente estudiada, así pues, el sistema inmune tiene un papel importante en la regulación sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, a diferentes niveles y, localmente, en el ovario, tiene un rol autocrino, paracrino y endocrino en la regulación de la reproducción humana en eventos como la ovulación, la luteinización y la implantación (12).

El ciclo menstrual es una sucesión periódica de fenómenos fisiológicos interrelacionados, ejercidos por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) y regulado por aspectos conocidos, como factores neurológicos, endocrinos, inmunológicos, psicológicos y vasculares. El equilibrio entre todos estos procesos y mecanismos es fundamental para el funcionamiento del esquema reproductor de la mujer (12).

Surge de esta manera, la inquietud en el presente grupo de investigación en saber si los cambios menstruales que presentaban estas mujeres eran una consecuencia de esta vacunación o solo un hecho concurrente. Se planteó como objetivo principal, evaluar si la vacuna contra COVID-19 produce cambios en el patrón menstrual y dismenorrea en quienes recibieron la vacuna y, como objetivos secundarios, describir qué cambios en el patrón de sangrado se observaron asociados a la vacuna, además de la relación de los cambios menstruales con el tipo de mecanismo de acción en la vacuna recibida.

MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional de corte transversal, realizado a mujeres que recibieron la

vacuna contra COVID-19, utilizando una encuesta proporcionada en línea y distribuida a través de un enlace abierto en redes sociales: Twitter e Instagram, con alcance a los 5 continentes y en pacientes que acudieron a la consulta de los ginecólogos que hacen parte del equipo. La fecha de publicación en línea fue el 10 de octubre de 2021 y fue cerrada el 01 de marzo de 2022, sin embargo, la última respuesta fue el 09 de febrero de 2022. Se respetó la confidencialidad de la identidad de las participantes, así como se tomaron en cuenta los considerandos éticos de la información.

El instrumento de recolección era totalmente voluntario y anónimo, si la participante lo deseaba, podía dejar su correo electrónico para ser contactada por el equipo médico en caso de que tuviera alguna inquietud con respecto a la encuesta, ninguna participante solicitó ser contactada, ni fue necesario realizar el mismo. El instrumento contemplaba preguntas de opción única y múltiple sobre: cambios menstruales y/o dolor menstrual posvacunación, tipo de vacuna recibida, número de dosis, edad, lugar de residencia, uso de anticonceptivos, uso de alguna terapia hormonal, antecedentes de alteraciones menstruales previos a la vacunación, características del ciclo en cuanto a regularidad, frecuencia, duración y volumen, antes y después de la vacunación.

En el instrumento, la clasificación de los cambios menstruales con respecto a frecuencia, duración, regularidad y volumen, se realizaron en términos sencillos y fáciles de entender por la participante; sin utilizarse la clasificación actual de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Los criterios de inclusión fueron: mujeres en edades comprendidas entre 18 años y 50 años, no embarazadas, vacunadas contra la COVID-19 y que, de forma voluntaria, decidieran participar en la encuesta. Criterios de exclusión: mujeres posmenopáusicas o embarazadas, aquellas que reportaron dolor, cambios

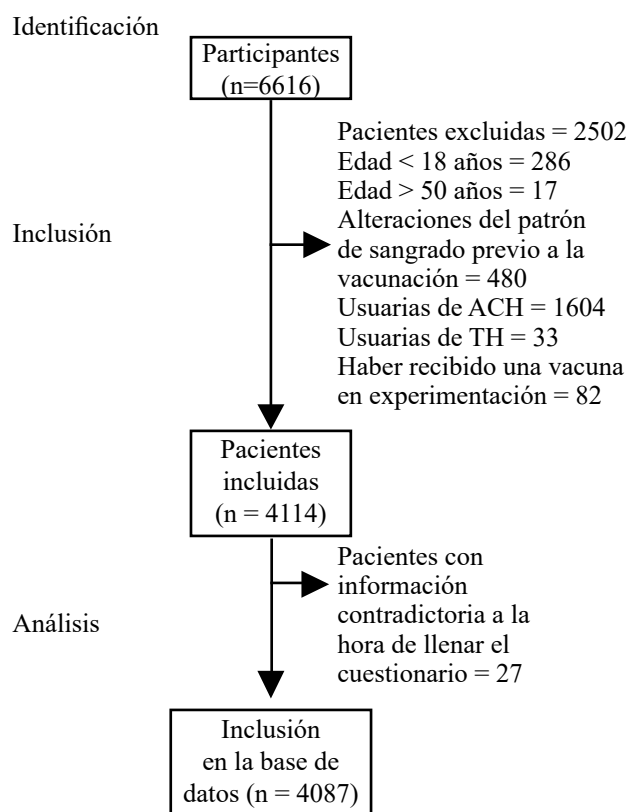
y trastornos menstruales antes de haber recibido la vacuna, usuarias de anticonceptivos u otras terapias hormonales, menores de edad y aquellas cuyas respuestas fueron incoherentes o incompletas.

Se caracterizaron los cambios como: no he presentado cambios, persistencia del sangrado por más de 7 días, retraso menstrual mayor a una semana, ausencia de menstruación luego de 2 meses, menstruaciones frecuentes (cada 15 días), sangrado menstrual más abundante de lo habitual, sangrado menstrual más escaso de lo habitual, dolor con la menstruación y/o exacerbación del mismo y si consultó por dolor durante la menstruación, de nueva aparición, acompañando o no a los cambios del patrón menstrual.

Para el análisis estadístico, pacientes que residen en 45 países de todos los continentes, se agruparon en Latinoamérica vs resto del mundo. También, según la edad, se agruparon en 18-34 años y 35-50 años; según el número de dosis se diferenció en 1, 2 y ≥ 3 . El análisis estadístico se realizó con Excel 2022 (paquete *Microsoft* 365. Microsoft Corp, Redmond, Washington) y SPSS (versión 26, *Statistical Package for Social Science*, IBM Corp., Armonk, Nueva York, EE. UU). Se utilizó histograma y prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución normal de la muestra. Los datos se presentan como números absolutos, porcentajes, medianas, percentiles y sus rangos, calculándose también desviaciones estándar; fueron expresados en figura y tablas. A partir de tablas de contingencia 2 x 2, se calcularon porcentajes de cambios menstruales y dismenorrea, según la variable correspondiente. Las pruebas Chi-cuadrado de Pearson y exacta de Fischer se utilizaron para comparar proporciones y variables categóricas. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para analizar variable cualitativa con cuantitativa con datos independientes. Se obtuvieron intervalos de confianza del 95 % (IC95 %) según el método de Wald modificado (13). Se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Del total de participantes que llenaron la encuesta (6660 mujeres), posterior a aplicar los criterios de exclusión, fueron incluidas 4087 pacientes en el análisis final (figura 1). Las tablas muestran resultados de un minucioso análisis estadístico investigando no solo frecuencias, también asociación inferencial.



ACH: anticoncepción hormonal
TH: terapia hormonal

Figura 1. Flujograma de pacientes estudiadas

El 86,5 % (3535/4087) de las participantes refirieron cambios menstruales posterior a la aplicación de una o varias dosis de la vacuna contra COVID-19. En la tabla 1 se aprecian las características de las pacientes que participaron en las encuestas incluidas para el análisis.

*CAMBIOS MENSTRUALES Y DISMENORREA POSTERIOR A LAS VACUNAS COVID-19.
ESTUDIO CAMVA-COVID-19*

Tabla 1. Características generales de la muestra según presencia o no de cambios menstruales.

Características de la muestra	Sin cambios menstruales	Con cambios menstruales	<i>p</i>
Edad, años, mediana (P25-P75)	25 (21,3-32,5)	24 (21-29)	0,0001
	n (%)	n (%)	
Grupo de edad			
18-34 años	435 (12,7)	2990 (87,3)	0,001
35-50 años	117 (17,7)	545 (82,3)	0,001
Residencia			
Latinoamérica	284 (13,8)	1781(86,2)	0,6
Resto del mundo	268 (13,3)	1754 (86,7)	0,6
Número de dosis			
1	41 (12,1)	300 (87,9)	0,3
2	400 (13,3)	2598(86,7)	0,3
≥ 3	111 (14,9)	637 (85,1)	0,3
Mecanismo de acción (vacuna)			
ARNm	252 (13,1)	1679 (86,9)	0,01
Virus inactivado	114 (15,9)	606 (84,1)	0,01
Vector viral chimpancé	63 (10)	568 (90)	0,01
Vector viral humano	64 (14,9)	367 (85,1)	0,01
Combinado	59 (15,8)	315 (84,2)	0,01
Total	552 (13,5)	3535 (86,5)	0,0001

P: percentil; *p* según prueba Chi-cuadrado de Pearson y U de Mann-Whitney

Tener un año menos (24 vs 25 años) en la edad, mostró significancia estadística favoreciendo la aparición de cambios menstruales (tabla 1).

Tabla 2: Se observó mayor relación con la aparición, aunque muy discretamente, de cambios menstruales y: 1) Tener edades entre 18-34 años, 2) Un solo tipo de vacuna comercial, 3) Una sola dosis y 4) Residir fuera de Latinoamérica; pero sin significancia estadística según IC95 %.

Se puede observar diferencia en el número de pacientes con cambios en relación al grupo de vacuna combinada, entre la tabla 2 y la tabla 3, siendo en la tabla 2 lo correspondiente a marca comercial (387/461) y en tabla 3 corresponde a mecanismo de acción (315/374); esto se explica ya que distintas casas comerciales pueden compartir un mismo mecanismo de acción.

Tabla 2. Cambios menstruales globales según diferentes características en toda la muestra

Característica	Cambios menstruales referidos por pacientes	<i>p</i>
Grupo de edad (años)		0,001
18-34		
% (IC95 %)	87,3 (83,3-90,4)	
Referido/total	(2990/3425)	
35-50		
% (IC95 %)	82,3 (79,2-85)	
Referido/total	(545/662)	
Vacuna (marca comercial)		0,09
Única		
% (IC95 %)	86,8 (82,8-89,9)	
Referido/total	(3148/3626)	
Combinada		
% (IC95 %)	83,9 (80,3-87)	
Referido/total	(387/461)	
Vacuna (número de dosis)		0,3
Una		
% (IC95 %)	87,9 (84-91)	
Referido/total	(300/341)	
Dos		
% (IC95 %)	86,7 (82,4-90,1)	
Referido/total	(2598/2998)	
Tres o más		
% (IC95 %)	85,1 (82,4-87,5)	
Referido/total	(637/748)	
Residencia (agrupado)		0,6
Latinoamérica		
% (IC95 %)	86,2 (84,7-87,6)	
Referido/total	(1781/2065)	
Resto del mundo		
% (IC95 %)	86,7 (85,2-88,1)	
Referido/total	(1754/2022)	

p según prueba Chi-cuadrado de Pearson. IC95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Cuando se compararon los diferentes tipos de vacuna, se encontró una mayor proporción, estadísticamente significativa, de cambios menstruales en aquellas mujeres que se les aplicó la vacuna con virus vector de chimpancé al compararlo con la vacuna que se asoció a menos cambios menstruales que es la que contiene virus atenuado (90 % vs 84,1 %) (tabla 3).

Las pacientes vacunadas con mecanismo de acción vector viral humano y virus inactivado que a su vez

Tabla 3. Cambios menstruales generales según mecanismo de acción de la vacuna y en toda la muestra.

Cambios menstruales	ARNm	VI	VVCh	VVH	Combinado	Total	<i>p</i> (X ²)
Porcentaje (IC95 %)	86,9 (85,3-88,3)	84,1 (81,3-86,6)	90 (87,4-92,1)	85,1 (81,4-88,2)	84,2 (80,1-87,5)	86,5 (82,9-89,5)	0,01
Referido/total	1679/1931	606/720	568/631	367/431	315/374	3535/4087	

VI: virus inactivado; VVCh: vector viral chimpancé; VVH: vector viral humano; IC95 %: intervalo de confianza al 95%; X²: Chi-cuadrado de Pearson.

pertenecen al grupo de edad 18-34 años, presentan 23,4 % y 15 % respectivamente, más cambios menstruales, que las del grupo 35-50 años con los mismos mecanismos de acción (tabla 4).

Del grupo 35-50 años y estadísticamente significativo, las pacientes vacunadas con vector viral chimpancé mostraron más cambios menstruales en 29 % al compararse con vector viral humano y 22,9 % con virus inactivado (tabla 4).

Al evaluar los tipos de cambios menstruales y la aparición de dismenorrea según el tipo de vacuna

aplicada, el cambio más frecuente fue el retraso menstrual (40,4 %) seguido de sangrado menstrual más abundante (37,7 %), ambos cambios más frecuentes con la aplicación de la vacuna con vector viral de chimpancé. La dismenorrea se presentó con una frecuencia de 39 % en combinación con cambios del patrón menstrual, asociado mayormente a la vacuna de vector viral chimpancé, y como único síntoma en el 2,1 % asociado más frecuentemente a la vacuna de vector viral humano. El cambio de patrón menstrual menos frecuente fue la ausencia de menstruación con un 10 %, con una asociación más frecuente con la aplicación de vacuna de vector viral humano (Tabla 5).

Tabla 4. Cambios menstruales por grupo de edad según mecanismo de acción de la vacuna

Tipo de vacuna	Grupo de edad				<i>p</i> (X ²)
	18-34 años		35-50 años		
	% de cambios (referido/total)	(IC95 %)	% de cambios (referido/total)	(IC95 %)	
ARNm	87,6 (1390/1587)	(85,8-89,1)	84 (289/344)	(79,7-87,5)	0,04
Virus inactivado	85,6 (536/626)	(82,6-88,1)	74,4 (70/94)	(64,7-82,2)	0,006
Vector viral chimpancé	89,8 (503/560)	(87-92)	91,5 (65/71)	(82,4-96,4)	0,41
Vector viral humano	87,5 (323/369)	(83,7-90,5)	70,9 (44/62)	(58,6-80,8)	0,001
Combinado	84,1 (238/283)	(79,3-87,9)	84,6 (77/91)	(75,7-90,7)	0,52

IC95 %: intervalo de confianza al 95 %; X²: Chi-cuadrado de Pearson

*CAMBIOS MENSTRUALES Y DISMENORREA POSTERIOR A LAS VACUNAS COVID-19.
ESTUDIO CAMVA-COVID-19*

Tabla 5-1. Cambios menstruales específicos y dismenorrea según mecanismo de acción de la vacuna y en toda la muestra

Mecanismo de acción	SMP % (sí/total)	(IC 95 %)	SMMA % (sí/total)	(IC 95 %)	SMME % (sí/total)	(IC 95 %)	RM % (sí/total)	(IC 95 %)
ARNm	17,1 (331/1931)	(15,5-18,9)	38,3 (741/1931)	(36,2-40,5)	19,6 (379/1931)	(17,9-21,4)	40,5 (782/1931)	(38,3-42,7)
Virus inactivado	14,1 (102/720)	(11,8-16,9)	34,8 (251/720)	(31,4-38,4)	20,7 (149/720)	(17,9-23,8)	40,4 (291/720)	(36,9-44)
Vector viral chimpancé	19,3 (122/631)	(16,4-22,6)	43,4 (274/631)	(39,6-47,3)	21,4 (135/631)	(18,3-24,7)	42,8 (270/631)	(38,9-46,6)
Vector viral humano	15,5 (67/431)	(12,4-19,2)	33,1 (143/431)	(28,9-37,7)	21,3 (92/431)	(17,7-25,4)	39,2 (169/431)	(34,7-43,9)
Combinado	15,5 (58/374)	(12,1-19,5)	35,8 (134/374)	(31,1-40,8)	20 (75/374)	(16,3-24,4)	37,9 (142/374)	(33,1-42,9)
Total	16,6 (680/4087)	(15,5-17,8)	37,7 (1543/4087)	(36,2-39,2)	20,3 (830/4087)	(19,1-21,5)	40,4 (1654/4087)	(38,9-41,9)

SMP: sangrado menstrual persistente; SMMA: sangrado menstrual más abundante; SMME: sangrado menstrual más escaso; RM: retraso menstrual; IC95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Tabla 5-2. Cambios menstruales específicos y dismenorrea según mecanismo de acción de la vacuna y en toda la muestra

Mecanismo de acción	AM % (sí/total)	(IC95 %)	M15d % (sí/total)	(IC95 %)	Dismenorrea % (sí/total)	(IC95 %)	Solo dismenorrea % (sí/total)	(IC95 %)
ARNm	8,3 (160/1931)	(7,1-9,6)	11,3 (219/1931)	(10-12,8)	39 (754/1931)	(36,9-41,2)	2,2 (43/1931)	(1,6-3)
Virus inactivado	11,6 (84/720)	(9,5-14,2)	11,9 (86/720)	(9,7-14,5)	37,7 (272/720)	(34,3-41,3)	1,8 (13/720)	(1-3,1)
Vector viral chimpancé	12,5 (79/631)	(10,1-15,3)	10,3 (65/631)	(8,1-12,9)	42,9 (271/631)	(39,1-46,8)	1,5 (10/631)	(0,8-2,9)
Vector viral humano	12,7 (55/431)	(9,9-16,2)	12,5 (54/431)	(9,7-16)	36,6 (158/431)	(32,2-41,3)	2,7 (12/431)	(1,5-4,8)
Combinado	8,5 (32/374)	(6,1-11,8)	13,6 (51/374)	(10,5-17,5)	37,9 (142/374)	(33,1-42,9)	2,1 (8/374)	(1-4,2)
Total	10 (410/4087)	(9,1-10,9)	11,6 (475/4087)	(10,6-12,6)	39 (1597/4087)	(37,6-40,5)	2,1 (86/4087)	(1,7-2,6)

AM: ausencia de menstruación; M15d: menstruaciones cada 15 días; IC95 %: intervalo de confianza al 95 %.

El mecanismo de acción ARNm fue el que menos se relacionó con ausencia menstrual, mostrando diferencia estadísticamente significativa al compararse con vector viral humano y vector viral chimpancé los cuales se asociaron con un 53 % y 50 % respectivamente a mayor ausencia de menstruación (tabla 5).

Tabla 5: En lo que corresponde a ausencia menstrual, la combinación de mecanismos de acción es el grupo más similar al mecanismo ARNm, luego de analizarse este grupo se pudo conocer que 55,9 % (258/461) habían recibido una dosis o más de ARNm (ver también tabla 2).

El mecanismo de acción vector viral chimpancé muestra significativamente mayor asociación de sangrado menstrual más abundante en 31,1 % al compararse con vector viral humano y 24,7 % al compararse con virus inactivado (tabla 5).

DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó el efecto, en mujeres, de la vacunación contra COVID-19, con diferentes tipos de mecanismos de acción, sobre los cambios en el ciclo menstrual y la aparición de dismenorrea, así como también se planteó relacionar el tipo de alteración menstrual con el tipo de vacuna recibida.

El 86,5 % de las mujeres que participaron en la encuesta refirieron cambios menstruales, siendo el más alto publicado hasta la fecha de culminación del manuscrito, pero no muy diferente a la prevalencia de 78 % mostrada por el estudio del proyecto EVA (14) con segundo mayor número de pacientes estudiadas. (10, 11, 14-20). Los principales síntomas reportados en esta muestra fueron: retraso menstrual, sangrado más abundante y dismenorrea de nueva aparición acompañando a cambios menstruales; muy similares a porcentajes encontrados para estos síntomas 37,8 %, 43,3 % y 41,2 %, respectivamente, en el proyecto EVA (14). Por el contrario, los síntomas menos frecuentes fueron dismenorrea sin cambios menstruales simultáneos y ausencia menstrual.

También el estudio MENA (10) encontró trastornos menstruales en el 66,3 %, siendo más frecuente el aumento en los días de sangrado, seguido de ciclos largos, como en esta muestra, los cambios que se observaron ocurrieron con la 1era dosis en 46,7 % de los casos. Este estudio evaluó también los cambios menstruales posinfección por COVID-19, reportando

que el 67,5 % tuvo alteraciones del ciclo menstrual; es interesante mencionar que los autores de MENA (10) citan que las participantes vacunadas que reportaron cambios menstruales fueron aquellas que también presentaron mayor sintomatología posvacuna, como fiebre y malestar general.

Así mismo el estudio MECOVAC (17), con 164 pacientes, informó que entre el 60 % y 70 % de su muestra presentó cambios menstruales, siendo el más frecuente las menstruaciones prolongadas, seguido de cambios en la frecuencia. Tanto en el estudio MENA (10), como en el MECOVAC (17), las participantes recibieron vacunas de Janssen (adenovirus), Pfizer (ARNm), Moderna (ARNm), AstraZeneca (adenovirus de chimpancé).

Issakov y cols. (19) publicaron un estudio con una población de 7904 participantes, en el cual también aplicaron una encuesta en línea en Israel, encontrando que el 49,3 % de su muestra reportó sangrado abundante, cambios que igualmente observaron en las mujeres que habían sido infectadas por COVID-19, con un 47,2 %, muy similar a las que recibieron vacuna; esta población solo fue vacunada con vacunas de ARNm (Pfizer).

En otra investigación realizada por médicos colombianos, Rodríguez y cols. (20), realizaron una encuesta en línea y encontraron que el 45 % de 408 mujeres, habían presentado cambios menstruales, caracterizados fundamentalmente por ciclos irregulares en un 42 %.

Como se evidencia, los resultados presentes, con respecto a los cambios en el patrón menstrual y dolor son similares a EVA (14), MENA (10) y MECOVAC (17), entre otros, sin embargo, hasta la fecha de culminación (octubre 2022) de este artículo, esta prevalencia es la más alta reportada para cambios

menstruales posvacunación contra COVID-19; se puede hipotetizar que esto podría deberse a que la mediana de edad en estas participantes fue de 24 años, grupo etario que maneja de forma frecuente y fluida las redes sociales y que está más atenta a cualquier cambio que ocurra en su salud ginecológica, este es el grupo más joven hasta ahora reportado.

La causa de estos cambios aún no está clara y se han planteado diferentes posibilidades que puedan explicarlos. Se sugiere el estrés por la aplicación de la vacuna, afectación del eje hormonal, eje hormonal y respuesta inmune, trombocitopenia, entre otras (21).

Se sabe que los ciclos menstruales están regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), son sensibles a cambios de peso, estrés, dieta, medicamentos y patologías. La pandemia *per se*, constituyó un importante factor de estrés, el encierro y el temor producidos por el padecer infección de SAR-Cov-2 o cambios producidos por la vacuna, en mujeres en edad reproductiva podrían haber afectado al eje HHO (8, 9, 15, 16, 22).

Al inicio de la vacunación con AstraZeneca (adenovirus de chimpancé), fueron reportados eventos trombóticos, se mencionó que podría deberse a trombocitopenia, el riesgo fue mayor en los grupos de edad más jóvenes, el mecanismo fue una activación plaquetaria dependiente del factor plaquetario 4 (PF4), en aparente relación con niveles elevados de anticuerpos contra los complejos antigénicos del PF4 (23). Todos los pacientes de cada serie tenían niveles elevados de anticuerpos contra los complejos antigénicos del factor plaquetario 4 (PF4). Los autores acuñaron el término trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna para esta afección (23).

Se ha mencionado el posible papel de ciertos adyuvantes de las vacunas que contienen aluminio, que permiten aumentar su inmunogenicidad y eficacia, en algunos de los efectos secundarios asociados a

la inmunización. Los adyuvantes son componentes críticos tanto de subunidades como de ciertas vacunas inactivadas porque inducen respuestas inmunitarias específicas que son más sólidas y duraderas (24).

Se menciona que el estrés por la vacuna pueda causar estos cambios; los factores estresantes pueden activar el eje hipotálamo-pituitario-gonadal, lo que lleva a una interrupción de la regularidad de la liberación de hormonas (10). Sin embargo, se observó que, en el estudio MENA (10) y en el israelí, de Issakov y cols. (19), las participantes que padecieron infección por COVID-19 presentaron el mismo cambio de sangrado abundante que las vacunadas. En estos estudios es interesante observar que se produjeron cambios tanto en mujeres que recibieron vacunas ARNm o vectorizadas con adenovirus. Además, llama la atención como en el estudio MENA (10) se reporta que las pacientes con cambios menstruales posvacuna fueron las que presentaron también sintomatología, como fiebre y malestar general, sugiriendo así una causa probablemente inmunológica.

Se ha demostrado que las vacunas con ARNm y mecanismo de vector de adenovirus provocan niveles más altos de respuesta de células T CD4 + y CD8 + al SARS-CoV-2 (21), aunque no se observan diferencias importantes de estos 2 mecanismos al contrastar con otros. Se sabe también que el ambiente inmunológico del útero cambia con el ciclo menstrual, la mucosa del tracto genital femenino muestra una gran actividad inmunitaria (21, 25).

Como parte de la inmunidad innata, los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) se presentan como la primera línea de defensa en el tracto vaginal. Los receptores tipo Toll (TLR) como parte de los PRR, se expresan en el tejido uterino y provocan una respuesta inmune (26, 27). Se sabe que los receptores similares a los NOD (NLR) y los TLR inducen la expresión de la cascada de citoquinas (27, 28). Se encontró que la expresión del receptor en las células endometriales

era baja en la fase proliferativa y aumentaba en la fase secretora para los receptores TLR 1–10. Junto con los receptores intracelulares, existe una expresión alta de sensores de patogenicidad que recubren el tracto reproductivo femenino (27). La infección por SARS-CoV-2 activa los receptores Toll, lo que produce, ya comprobado, infección y edema en el epitelio respiratorio (28, 29).

Al desarrollar las vacunas contra COVID-19, se describió que el vector de adenovirus podría inducir potentes respuestas inmunológicas debido a la presencia de proteínas virales y la estimulación de sensores de inmunidad innatos, por ejemplo, los receptores tipo Toll (25).

Considerando que los trabajos mencionados informan que, tanto la infección por SARS-CoV-2, como la vacunación, independientemente del tipo de vacuna recibida, produjeron cambios menstruales y conociendo que tanto la infección como el mecanismo descrito pudieran estimular estos receptores tipo *Toll-like* que están en endometrio (25-27, 29), podría plantearse la hipótesis de que el antígeno, bien sea presentado por la vacuna o por la infección *per se*, podría estimular estos receptores y como consecuencia producir cambios menstruales. Esto pudiese demostrarse en una investigación que tome muestras de endometrio y evalúe los cambios.

En esta muestra el 50,5 % eran residentes de América latina y 49,5 % en el resto del mundo, esta distribución es importante señalarla porque se sabe que la región geográfica donde se reside se relaciona con el tipo de vacuna recibida; esto le confirió heterogeneidad a la presente muestra con respecto al tipo de plataforma de mecanismo de acción observado en las vacunas aplicadas, donde el 47 % recibió vacunas con plataforma ARNm (Pfizer y Moderna), seguida de un 17 % de virus inactivado (Sinovac, Sinopharm), 15 % vacunas con adenovirus de chimpancé (AstraZeneca) y 10,5 % con plataforma adenovirus humano.

Fortalezas

- Una de las principales fortalezas de este estudio es la heterogeneidad de las vacunas recibidas: en el presente trabajo, diferentes mecanismos de acción y diferentes tecnologías pudieron ser incluidas en la encuesta, que permite un análisis comparativo e inferencial de estos datos o muestra hasta ahora no reportado, como se presenta en esta investigación
- El número elevado de participantes en el estudio
- Heterogeneidad de la muestra, pues hay mujeres residentes en todos los continentes
- Ningún otro estudio ha asociado mecanismo de acción vs. cambios menstruales, a excepción del estudio MECOVAC.

Limitaciones del presente trabajo

- No se diferenciaron antecedentes de haber sufrido COVID 19, dada la posibilidad de que pudiesen haber ocurrido muchos casos asintomáticos
- El diseño transversal del estudio limitó la capacidad para determinar las relaciones causales, solo se pudieron establecer asociaciones
- La extracción de datos autoinformados tiene una mayor probabilidad de sesgo de participación porque las mujeres con trastornos menstruales podrían estar más interesadas en participar en el estudio

Se puede concluir que los presentes resultados muestran que por lo menos 8 a 9 de cada 10 pacientes presentarán cambios menstruales asociados o no a dismenorrea, luego de la aplicación de la vacuna COVID-19, indistintamente del mecanismo de acción. También se logró detectar con significancia estadística

que algunos mecanismos de acción, como el de virus inactivo se asocian a mayor o menor frecuencia de estos síntomas al compararse específicamente con otros mecanismos de acción. Todo lo anterior es de utilidad al momento de la consejería para las pacientes ginecológicas en edad reproductiva en relación con sintomatología derivada de la vacunación contra COVID-19.

RECOMENDACIÓN

Es indispensable que los estudios clínicos para fabricación de medicamentos tengan en cuenta las diferencias de sexo, incluyendo preguntas sobre los ciclos menstruales y monitorear los efectos secundarios por un tiempo mayor al que se realiza para asesorar a las mujeres, tomando en consideración la posibilidad de presentar alteraciones menstruales.

Estas alteraciones no deben ser un motivo para evitar la vacuna y como comunidad médica, se debe garantizar la confianza y seguridad de las mujeres y el resto de la población.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen cordialmente la participación desinteresada al Ing. Robel Bolívar por su apoyo en la organización y clasificación de datos, que sirvieron de base para posteriormente poder ejecutar un análisis estadístico minucioso.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Pujol F, Zambrano J, Jaspea R, Loureiroa C, Vizzib E, Liprandib F *et al.* Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. RSVM [Internet]. 2020 [consultado el 20 de agosto de 2022]; 40:63-73. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vm/article/view/21158
2. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [consultado el 15 de julio de 2022]; 1-111. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210115_ITCoronavirus.pdf
3. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature*. 2021;597(7876):318-324. DOI: 10.1038/d41586-021-02483-w
4. Urbiztondo L, Borràs E, Mirada G. Vacunas contra el coronavirus [Coronavirus vaccines]. *Vacunas*. 2020;21(1):69-72. DOI: 10.1016/j.vacun.2020.04.002
5. Gee J, Marquez P, Su J, Calvert GM, Liu R, Myers T *et al.* First month of COVID-19 vaccine safety monitoring - United States, December 14, 2020-January 13, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(8):283-288. DOI: 10.15585/mmwr.mm7008e3
6. The Mayo Clinic. La COVID-19 y el desarrollo y la investigación de la vacuna relacionada con esta enfermedad. Historia de la COVID-19: línea cronológica de brotes y vacunas [Internet]. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2022 [consultado el 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/coronavirus-covid-19/history-disease-outbreaks-vaccine-timeline/covid-19>.
7. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):104. DOI: 10.1186/s12929-020-00695-2
8. Organización Mundial de la Salud. Hoja de ruta del SAGE de la OMS para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas contra la COVID-19 [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [consultado el 28 de julio de 2022];1-26. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351946/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2022.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Organización Mundial de la Salud. Reporte. Efectos secundarios de las vacunas contra la COVID-19 [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [consultado el 28 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/side-effects-of-covid-19-vaccines>

10. 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; 14: 395-404. DOI: 10.2147/IJWH.S352167
11. 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; 8(28): eabm7201. DOI: 10.1126/sciadv.abm7201.
12. Díaz-Yamal I, Ruiz-Wagner C. Papel de la inmunología en la endocrinología ginecológica: revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009;60(4):348-356. DOI: 10.18597/rcog.318
13. Agresti A, Coull B. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. *Am Statist*. 1998;52(2):119-126. DOI: 10.2307/2685469
14. 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. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221112237. DOI: 10.1177/17455057221112237
15. Wang S, Mortazavi J, Hart JE, Hankins JA, Katuska LM, Farland LV, *et al*. 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;S0002-9378(22)00539-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.003.
16. 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. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):481-489. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004695
17. 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. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):475-484. DOI: 10.1515/med-2022-0452.
18. Martínez-Schulte A, Sánchez-Aranda A, Olavarría-Guadarrama M, González S, Trujillo-Rangel W, Kably-Ambe A. Percepción de cambios en el ciclo menstrual posteriores a la vacunación contra SARS-CoV-2. *Ginecol. Obstet. Méx*. 2022; 90(5):407-416. DOI: 10.24245/gom.v90i5.7532.
19. Issakov G, Tzur Y, Friedman T, Tzur T. Abnormal uterine bleeding among COVID-19 vaccinated and recovered women: A national survey. *Reprod Sci*. 2022;1-9. DOI: 10.1007/s43032-022-01062-2.
20. Rodríguez L, Toro M, Martínez-Ávila M, Patiño-Aldana A. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221109375. DOI: 10.1177/17455057221109375.
21. Minakshi R, Rahman S, Ayaggari A, Dutta D, Shankar A. Understanding the Trauma of Menstrual Irregularity After COVID Vaccination: A Bird’s-Eye View of Female Immunology. *Front Immunol*. 2022;13:906091. DOI: 10.3389/fimmu.2022.906091
22. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Aggarwal A, *et al*. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):QC01-3. DOI: 10.7860/JCDR/2015/6906.5611.
23. Kragholm K, Sessa M, Mulvad T, Andersen MP, Collatz-Christensen H, Blomberg SN, *et al*. Thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun*. 2021;123:102712. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102712.
24. Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, *et al*. Adjuvants for Coronavirus vaccines. *Front Immunol*. 2020;11:589833. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589833.
25. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine*. 2014;32(14):1543-1552. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.010
26. Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, *et al*. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol Res*. 2020;68(3):161-168. DOI: 10.1007/s12026-020-09137-5
27. Hedayat M, Netea MG, Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: a decade of progress in combating infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):702-12. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70099-8
28. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020;34(7):8787-8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
29. Dai J, Wang Y, Wang H, Gao Z, Wang Y, Fang M, *et al*. Toll-Like Receptor Signaling in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Innate Immune Responses and the Potential Application Value of Toll-Like Receptor Immunomodulators in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Front Microbiol*. 2022;13:948770. DOI: 10.3389/fmicb.2022.948770

Recibido 18 de octubre de 2022
Aprobado 20 de enero de 2023