



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Impacto de la COVID-19 en el ciclo menstrual

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Marina García Pastor

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Jose Ricardo Nalda Molina, Silvia Márquez Megías

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 COVID-19	4
1.2 Alteraciones menstruales	8
1.3 Justificación del trabajo	11
2. OBJETIVO	12
3. MÉTODOS	13
3.1 Diseño	13
3.2 Fuente de obtención de los datos	13
3.3 Tratamiento de la información	13
3.4 Selección final de los artículos	13
3.5 Extracción de los datos.....	14
4. RESULTADOS	15
4.1 Búsqueda sistemática.....	15
4.2 Artículos seleccionados	15
5. DISCUSIÓN	18
5.1 Artículo Khan et al.	18
5.2 Artículo Goel et al.	19
5.3 Artículo Saxena et al.	20
5.4 Artículo Al-Najjar et al.	22
5.5 Artículo Cherenack et al.	23
6. CONCLUSIÓN	25
REFERENCIAS	26

RESUMEN

Introducción: La COVID-19, a pesar de tratarse de una enfermedad principalmente respiratoria, ha demostrado que es capaz de infectar otros tejidos y causar daño en estos. Se han establecido diferentes mecanismos fisiológicos que se cree podrían dar lugar a alteraciones en la salud menstrual.

Objetivo: Revisar la literatura científica que estudie la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de alteraciones menstruales.

Método: Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los estudios recuperados mediante revisión sistemática. Los datos se obtuvieron mediante una consulta directa en las bases de datos Medline, Embase y The Cochrane Library. Se consideró adecuado el uso de los términos “Amenorrhea”, “Menstruation Disturbances”, “COVID-19” y “Coronavirus infections” para conformar la ecuación de búsqueda. Fecha de la búsqueda: febrero de 2023.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión finalmente se aceptaron 5 estudios para su posterior análisis.

Conclusiones: La COVID-19 puede afectar a la salud menstrual, dándose una mayor incidencia de alteraciones menstruales en aquellas personas que experimentaron un mayor número de síntomas COVID y en aquellos pacientes que sufrieron una enfermedad más severa. Es necesario realizar nuevos estudios con un tamaño muestral adecuado que confirmen estos hallazgos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 COVID-19

En diciembre de 2019, se puso en conocimiento por primera vez a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre una serie de casos de neumonía vírica que se habían declarado en la provincia de Wuhan, China. Este nuevo virus conocido como SARS-CoV-2 rápidamente se propagó por todo el planeta infectando a millones de personas. En marzo de 2020 la OMS declara el estado de pandemia ante la rápida expansión de la enfermedad ^{1,2}. Hasta principios de marzo de 2023, la cifra de casos confirmados de COVID-19 supera los 600 millones en todo el mundo y una cifra de muertos que roza los 7 millones de fallecidos ^{3,4}. En España, según datos oficiales del Ministerio de Sanidad, se han registrado casi 14 millones de casos confirmados de COVID-19 y unos 120.000 fallecidos a fecha de 21 de abril de 2023 aunque se estima que hayan sido muchos más ⁵.

La infección afecta de manera distinta a cada persona, mientras que unos pueden tener una infección completamente asintomática, los casos más graves pueden llegar a requerir hospitalización. Inicialmente la COVID-19 fue descrita como una neumonía atípica, aunque rápidamente comenzaron a manifestarse problemas extrapulmonares, como problemas cardíacos y a nivel renal. Los pacientes que tienen una mayor probabilidad de desarrollar las complicaciones mencionadas son personas de edad avanzada y personas con comorbilidades asociadas como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca, etc. Sin embargo, los síntomas más comunes de esta enfermedad son fiebre, tos, cansancio y pérdida del gusto o el olfato, siendo este último temporal y uno de los más característicos ². En cuanto a las complicaciones de la enfermedad, el Síndrome por Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) se da en una tercera parte de los pacientes con COVID-19. El SDRA se trata de una inflamación pulmonar causada por un daño alveolar, es potencialmente mortal puesto que impide una correcta oxigenación de la sangre y puede desembocar en una neumonía que propicia el desarrollo del SDRA. Del total de personas infectadas, se estima que un 5% acabarán siendo pacientes

críticos que necesitarán ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos debido a las complicaciones mencionadas ^{6, 7, 8}. Esta acción a nivel multiorgánico que tiene el SARS-CoV-2 se explica por su mecanismo de infección celular, el cual se basa en la unión del virus a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) a través de su proteína *spike* (S) ^{9, 10, 11}.

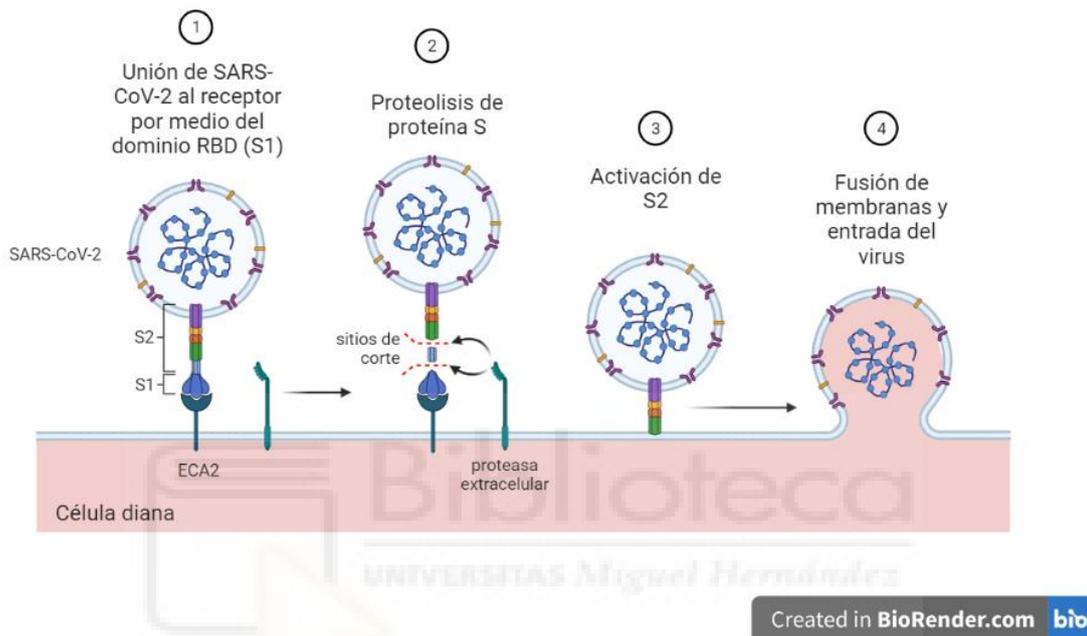


Figura 1. Mecanismo de infección celular del virus SARS-CoV-2 ¹². Adaptado de “Mechanism of SARS-CoV-2 Viral Entry”, por BioRender.com (2023).

La ECA2 se encuentra distribuida en distintos órganos y tejidos de nuestro organismo, su expresión varía en cada uno de ellos. En el caso de los pulmones, la ECA2 se encuentra ampliamente expresada en las células epiteliales alveolares tipo II ¹³. Se ha demostrado que el virus no es capaz de infectar células que no expresan ECA2, esto demuestra la importancia que tiene como receptor de entrada a la célula ¹⁴. Las autopsias han demostrado que el SARS-CoV-2 es capaz de dañar múltiples órganos además de los pulmones, como el corazón, el riñón, el músculo esquelético, etc. Sin embargo, actualmente no se ha establecido el mecanismo por el cual el virus se propaga al resto del organismo desde el tracto respiratorio ¹⁵.

Además del daño a través de la propia infección viral, se va a producir una desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Varios estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 disminuye la expresión de la ECA2, lo que produciría un desequilibrio en la proporción de ECA y de ECA2 y, por ende, en la de angiotensina II (AG-II) y angiotensina 1-7 (AG-(1-7)), al disminuir la degradación de AG-II en AG-(1-7) ^{16, 17, 18}. Esto se va a traducir en una exacerbación de las acciones vasoconstrictora, proliferativa, proinflamatoria y profibrótica de la AG-II ^{19, 20}.

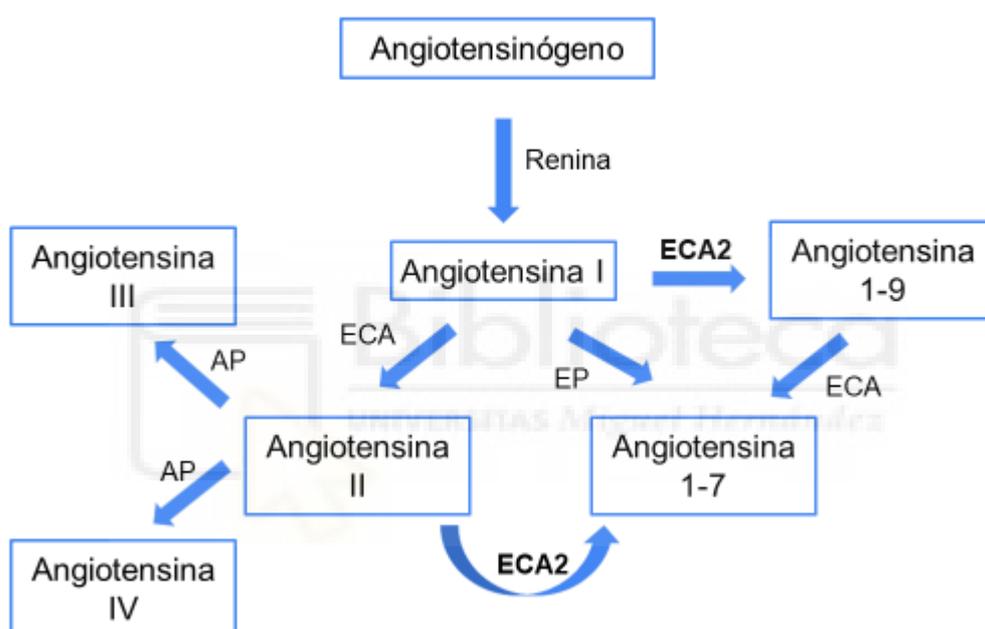


Figura 2. Vías de formación de los péptidos biológicamente activos de la angiotensina II. Adaptado de “Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina”, por José Soler et al. ²¹. AP: aminopeptidasa; EP: endopeptidasa.

La mayoría de personas que contraen la COVID-19 experimentan la forma leve de la enfermedad, en estos casos el tratamiento va a ser sintomático: analgésicos, antitusivos y antipiréticos. En pacientes con formas leves y moderadas que corran un riesgo elevado de hospitalización se recomienda el uso de antirretrovirales como ritonavir, remdesivir y nirmatrelvir. Esta

intervención ha demostrado reducir en un 85% el riesgo de hospitalización. En pacientes de riesgo bajo no se recomienda el uso de estos medicamentos puesto que el beneficio resultó insignificante ^{22, 23}. En pacientes hospitalizados, dependiendo de la gravedad del paciente se considerará el uso de oxigenoterapia (determinado especialmente por la saturación de oxígeno en sangre). Se puede considerar el uso de otros fármacos como corticoides y anticoagulantes ²⁴.

Además de la enfermedad aguda, las personas que han pasado la infección pueden llegar a desarrollar un síndrome caracterizado por la persistencia de síntomas de COVID-19 semanas o incluso meses después de la infección inicial. El diagnóstico se suele realizar al menos 3 meses después de que el paciente haya enfermado, esto permite descartarlo de un cuadro de recuperación de la enfermedad aguda ²⁵. El término más extendido es *long covid*, aunque tiene una larga lista de acepciones (covid persistente, síndrome covid post agudo, síndrome covid crónico, etc). Con una estimación conservadora de la prevalencia de la covid persistente del 10-20% y teniendo en cuenta la incidencia global de la COVID-19, este síndrome estaría afectando a millones de personas ^{26, 27, 28}. Por otro lado, sigue rodeada de muchas incógnitas puesto que afecta a supervivientes de todos los niveles de severidad, incluidos niños, personas jóvenes y no hospitalizados, aunque parece que algunas poblaciones como mujeres, personas con una COVID-19 severa y aquellas que experimentaron más de 5 síntomas COVID tienen un mayor riesgo de padecer covid persistente. Actualmente se están estudiando otros posibles factores de riesgo como determinados biomarcadores ^{25, 29, 30, 31, 32}. Los síntomas más comunes son: fatiga, disnea y disfunción cognitiva (como dificultad para concentrarse) ²⁵. Se han descrito numerosos síntomas relacionados con la *long covid*, desde alopecia hasta dolores musculares, incluso se han descrito cambios en el ciclo menstrual ^{33, 34}.

En cuanto a las vacunas, su desarrollo en tiempo récord ha sido clave para frenar la pandemia. El desarrollo estándar de una vacuna es un proceso largo que puede durar una media de 4 a 7 años, para reducir este tiempo se solaparon fases del proceso de desarrollo que normalmente se darían de manera

secuencial³⁵. Se desarrollaron tres tipos de vacunas contra la COVID-19: a partir de subunidades proteicas (Novavax), de vectores virales (Jansen) y vacunas de ARN mensajero (Pfizer y Moderna). Las vacunas de ARN mensajero utilizan ARN diseñado mediante ingeniería genética que contiene las instrucciones necesarias para la producción de proteínas del virus, lo que desencadenará la respuesta inmune³⁶. Este nuevo tipo de vacunas ha abierto un nuevo campo de investigación que ya está dando sus frutos en patologías como cáncer de páncreas³⁷. A pesar de las dudas de la población y la gran avalancha de bulos y desinformación sobre las vacunas, la campaña de vacunación de la COVID-19 fue un éxito y se alcanzó en poco tiempo un índice de vacunación muy elevado en nuestro país, a nivel mundial todavía existen muchos países lejos de alcanzar el 70% de población vacunada necesaria para conseguir la inmunidad de grupo. Tras su administración, la efectividad de las vacunas fue indudable consiguiendo evitar entre 4 y 6 casos de enfermedad grave de cada diez y hasta un 80% de las hospitalizaciones^{38, 39}. Además de controlar la enfermedad aguda, parece que podrían resultar útiles para la prevención y el tratamiento de la *long covid*, aunque de momento es necesaria una mayor investigación⁴⁰. Los efectos adversos más comunes tras su administración son: fiebre, dolor de cabeza, fatiga y dolor en el punto de inyección.⁴¹

1.2 Alteraciones menstruales

El ciclo menstrual es uno de los procesos fisiológicos más importantes para la salud de las mujeres. Implica un proceso complejo de interacciones entre varios tejidos, hormonas y órganos que puede verse afectado por factores externos que incluyen el estilo de vida, el estrés, la deficiencia de energía y el consumo de drogas⁴². Las alteraciones menstruales pueden afectar a la calidad de vida y suelen ser un motivo de consulta médica, además de ser un indicador de problemas de salud subyacentes. Un ejemplo de esto sería el sangrado intermenstrual o metrorragia (sangrado que no se corresponde con la menstruación) que puede estar relacionado con la aparición de lesiones precancerosas en el cuello del útero e incluso en las trompas de Falopio⁴³.

La Federación Mundial de Ginecología y Obstetricia (FIGO) establece los siguientes parámetros para determinar si un ciclo se considera regular o no:⁴⁴

- Frecuencia. Se considerará normal que el ciclo menstrual tenga una duración de entre 24 y 38 días. Menor a 24 días se considerará frecuente y mayor a 38 infrecuente.
- Duración del sangrado. Menor o igual a 8 días se trata de una menstruación normal. Si supera los 8 días se considerará una menstruación prolongada.
- Regularidad. El ciclo será normal o regular en el caso de que no se dé una diferencia de más de 7-9 días respecto al inicio del ciclo anterior.
- Volumen del flujo. La caracterización del flujo se da comparándolo con los ciclos anteriores, pudiendo ser este abundante, ligero o normal si es similar a las menstruaciones anteriores.

En caso de ausencia total del ciclo se diagnosticará amenorrea que se puede clasificar en primaria y secundaria. La primaria se refiere a la ausencia de menstruación en una persona que no ha menstruado hasta los 15 años, esta se considera normal si antes de los 13 años se ha producido desarrollo mamario. Por otro lado, la amenorrea secundaria, se trata de la ausencia de menstruación durante 6 meses o más o la duración de 3 ciclos tras el establecimiento de ciclos menstruales regulares. Puede producirse por causas naturales como el embarazo y la menopausia, aunque también puede darse como efecto secundario de un fármaco o ser señal de un problema médico. La mayoría de amenorreas secundarias se tratan de amenorreas anovulatorias, las causas más comunes implican una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario: disfunción hipotalámica, disfunción hipofisaria, insuficiencia ovárica primaria y trastornos endocrinos que cursan con un exceso de andrógenos como el síndrome del ovario poliquístico ⁴⁵.

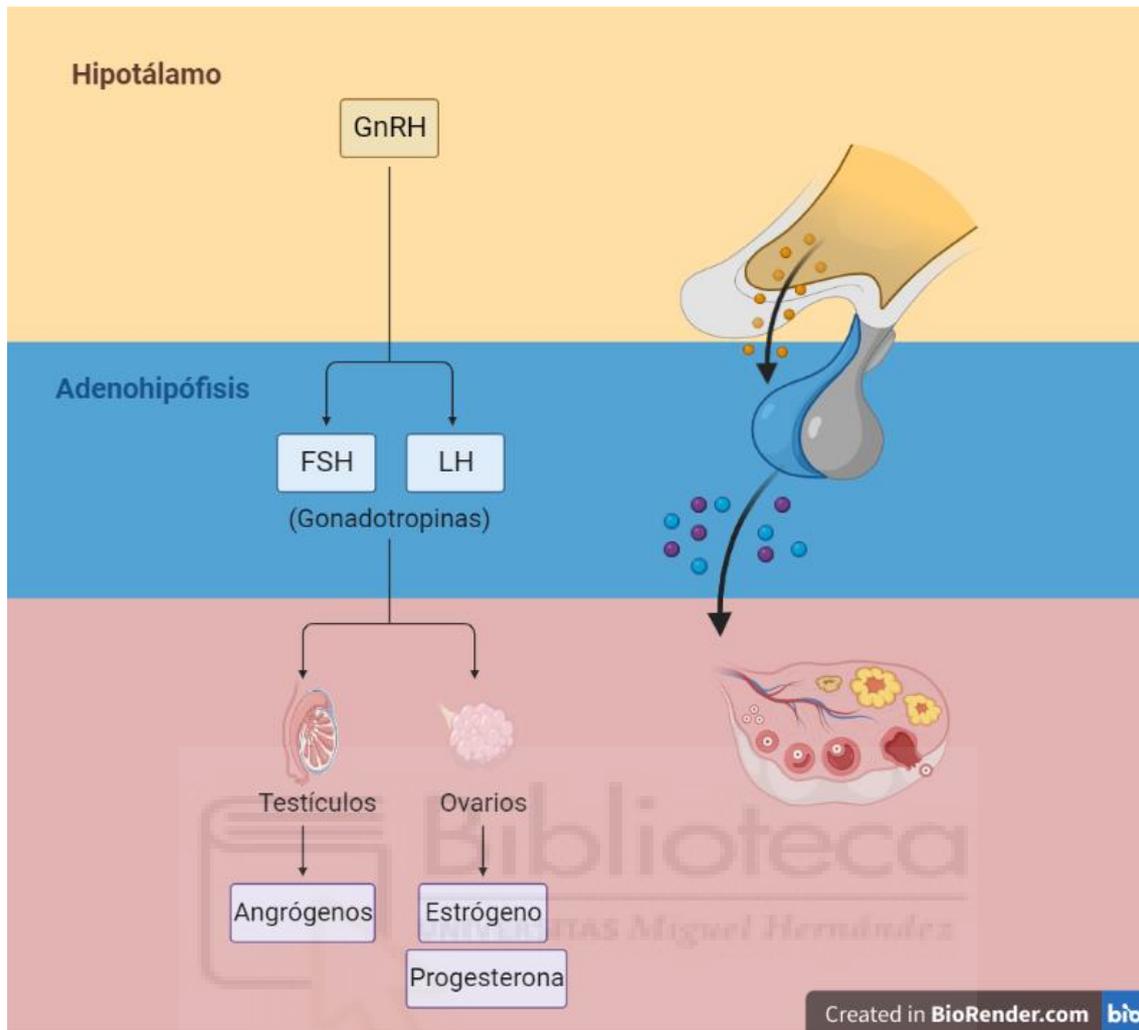


Figura 3. Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Adaptado de “The Effects of GnRH and Gonadotropin Secretion”, por BioRender.com (2023). GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

El hipotálamo mediante la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) estimula la adenohipófisis dando lugar a la producción de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), las cuales son liberadas a la circulación sanguínea. Estas hormonas a su vez propiciarán la síntesis de estrógeno y de progesterona. Las concentraciones en sangre de estas cuatro hormonas van a determinar las distintas fases del ciclo menstrual. Cuando se produce una disfunción en alguna de las partes del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, se produce una disfunción ovulatoria. La producción de estrógenos que

es estimulada por la FSH y la LH y los cambios a nivel del endometrio que se tienen que producir a lo largo del ciclo se verán alterados. Como consecuencia la menstruación podría no llegar a ocurrir, dando lugar a una amenorrea anovulatoria. En cuanto a la amenorrea ovulatoria, las causas más comunes incluyen anomalías cromosómicas y anomalías anatómicas que obstruyen el flujo menstrual ⁴⁵.

Hay razones para pensar que pueden producirse alteraciones en el ciclo menstrual debido a la infección por SARS-CoV-2. Existen diferentes mecanismos por los cuales es posible que esta infección pueda producir alteraciones menstruales. La más obvia, a través de la infección celular de órganos y tejidos como el endometrio y los ovarios, donde se ha demostrado la presencia de ECA2 imprescindible para que se dé la entrada del virus en la célula ^{46, 47}. Además, cabe destacar que, tras el ingreso del virus en la célula mediante la ECA2, esto produce una regulación negativa de la expresión de esta enzima. Esto conduce a una regulación positiva de la actividad de la angiotensina II, entre ellas la proinflamatoria ¹⁶. Muchos de los procesos fisiológicos que se dan en el aparato reproductor femenino involucran procesos inflamatorios. Citoquinas y quimiocinas juegan diferentes roles a lo largo del ciclo, por lo que esta exacerbación de la actividad de la AG-II podría llegar a influenciar en el ciclo ⁴⁸. A esto hay que sumarle que la COVID-19 es considerada una enfermedad proinflamatoria ⁴⁹. Por otro lado, la AG-II está implicada en diferentes procesos a nivel del ovario y del endometrio. En el endometrio interviene en la vasoconstricción de las arterias espirales y en la renovación del tejido ^{50, 51}. En el ovario promueve la secreción de esteroides e interviene en el desarrollo del folículo ^{52, 53}.

1.3 Justificación del trabajo

Se tuvieron en cuenta diversos motivos para escoger el tema de este trabajo, entre ellos la poca repercusión de esta problemática. Considerando la amplia distribución del virus SARS-CoV-2, muchas mujeres se pueden ver afectadas por estas alteraciones. Además, no se puede obviar el sesgo de género existente tanto en investigación como en la atención sanitaria, lo que afecta negativamente a la salud de las mujeres. En investigación, las mujeres se han visto

infrarrepresentadas en los ensayos clínicos incluso en estudios con modelos animales, debido a que los hombres se consideran más baratos y fáciles de estudiar. Los resultados de ensayos clínicos llevados a cabo exclusivamente en hombres son extrapolados a las mujeres, cuando rara vez ocurre al revés. Estas diferencias pueden conducir a una comprensión limitada de la fisiopatología femenina, lo que podría afectar a la atención médica de las mujeres poniendo en riesgo su salud. Una consecuencia de la extrapolación de resultados es que a las mujeres se les recetan dosis diseñadas para el metabolismo y el peso promedio de los hombres. Por ejemplo, el paracetamol (componente habitual en preparados antigripales) se sabe que es eliminado por el cuerpo de las mujeres con una tasa de eliminación de aproximadamente el 60% de la documentada en los hombres, el que las dosis recomendadas se encuentren de acuerdo a los estudios realizados en hombres supone un riesgo de intoxicación para las mujeres ⁵⁴. Un caso más reciente se da con los ensayos clínicos de las vacunas COVID-19. Un estudio investigó la inclusión de variables de sexo en dichos ensayos, de los 4420 registrados en ClinicalTrials.gov. solo el 4% incluyeron el sexo como una variable a analizar. Ninguno de estos ensayos reportó efectos significativos en relación con la salud de las mujeres, como las alteraciones menstruales ^{55, 56}. Las alteraciones menstruales pueden derivar en otros problemas de salud como infertilidad, osteoporosis, anemia y enfermedades cardiovasculares.

2. OBJETIVO

El objetivo del trabajo es revisar la literatura científica disponible que estudie la posible relación entre el desarrollo de alteraciones en el ciclo menstrual y la infección por COVID-19.

3. MÉTODOS

3.1 Diseño

A través de una revisión sistemática, empleando como base una ecuación de búsqueda formada por Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), se realizó un estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los estudios recuperados.

3.2 Fuente de obtención de los datos

Los datos se obtuvieron a través de una consulta directa en las bases de datos Medline (vía PubMed), Embase y The Cochrane Library.

3.3 Tratamiento de la información

Los términos de la búsqueda utilizados se consultaron en Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y en la base de datos de Medical Subject Headings (MeSH) desarrollada por National Library of Medicine (NIH).

Tras la búsqueda, se consideró adecuado el uso de los términos “Amenorrhea”, “Menstruation Disturbances”, “COVID-19” y “Coronavirus Infections”. Todos estos términos se emplearon en la búsqueda tanto como Descriptores (o MeSH) como texto en los campos de título y resumen.

La ecuación de búsqueda final que se empleó en Medline fue:

```
("Amenorrhea"[Mesh]) OR ("Amenorrhea"[Title/Abstract]) OR ("Menstruation Disturbances"[Mesh]) OR ("Menstruation Disturbances"[Title/Abstract]) AND ("Coronavirus Infections"[Mesh]) OR ("Coronavirus Infections"[Title/Abstract]) OR ("COVID-19"[Mesh]) OR ("COVID-19"[Title/Abstract])
```

En Embase y The Cochrane Library, esta ecuación fue adaptada al formato correspondiente de dichas bases de datos. La búsqueda se realizó el 12 de febrero de 2023.

3.4 Selección final de los artículos

A la hora de seleccionar los trabajos analizados, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Formato: debía ser un artículo original publicado en una revista revisada por pares.

- Objetivo: debía tratar la relación entre la infección por COVID-19 y las posibles alteraciones menstruales derivadas tras pasar la infección.

En el caso de que los trabajos cumplieran ambos criterios de inclusión, estos no serían seleccionados si se daba alguno los siguientes criterios de exclusión:

- Idioma: si el estudio se encontraba en un idioma que no fuera inglés o español este quedaría excluido.
- Acceso al texto completo: la imposibilidad de acceder al texto completo se consideró un motivo de exclusión.

3.5 Extracción de los datos

Con el fin de facilitar la comprensión de los resultados, se extrajeron los siguientes datos que posteriormente fueron plasmados en la Tabla 1.

- Autor, año y país.
- Diseño del estudio.
- Características de la población estudiada.
- Criterios de inclusión y de exclusión para la selección de pacientes aplicados en cada estudio.
- Valoración COVID-19. Se valora si se tuvo en cuenta la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y si la población de estudio fue sometida a algún tipo de test para confirmar la infección.
- Valoración alteraciones menstruales. Parámetros del ciclo menstrual que se tuvieron en cuenta para analizar las posibles alteraciones menstruales de la población estudiada.
- Resultados. De forma breve se exponen los distintos resultados obtenidos de cada estudio.

Esta información fue seleccionada ya que se consideró la más relevante y la que más información podía aportar sobre los estudios.

4. RESULTADOS

4.1 Búsqueda sistemática

Al emplear la ecuación de búsqueda mencionada anteriormente, se obtuvieron 429 referencias: 56 (13,05%) en PubMed, 353 (82,28%) en Embase y 20 (4,67%) en The Cochrane Library. De los 429 artículos recuperados, 39 estaban repetidos en más de una base de datos lo que nos deja con un total de 390.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 183 fueron excluidos por no tratarse de un artículo original y 202 por no adecuarse al objetivo de nuestro trabajo. Por lo que, finalmente, se seleccionaron 5 estudios para su posterior análisis.

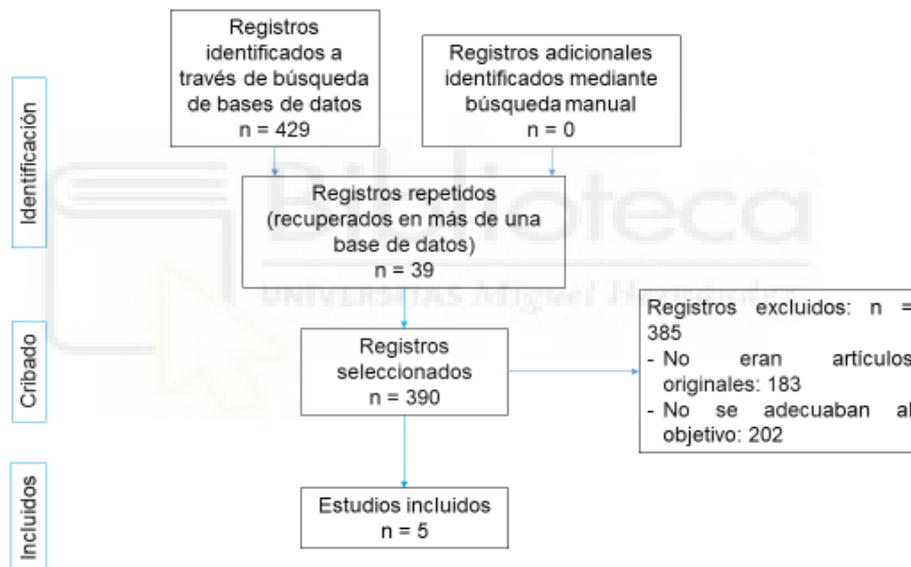


Figura 4. Identificación, cribado y selección de los estudios.

4.2 Artículos seleccionados

En la Tabla 1 se exponen brevemente las características de los estudios seleccionados que se consideraron más significativas.

Tabla 1. Resumen de las características de los artículos incluidos.

Autor, año, país	Diseño	Población	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Valoración COVID-19	Valoración alteraciones menstruales	Resultados
Khan et al. Febrero 2022 Estados Unidos	Estudio de cohortes prospectivo basado en la población	127 mujeres o personas no binarias entre 18-45 años	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por COVID-19 confirmada en laboratorio • Sospechas de infección (síntomas, contacto con persona infectada) 	<ul style="list-style-type: none"> • Actualmente embarazadas o embarazo reciente (enero 2020) • No vivir en Arizona 	<ul style="list-style-type: none"> • Se valoran los síntomas más comunes durante la infección 	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea • Frecuencia • Regularidad • Sangrado anormal o sangrado entre períodos • Cantidad y duración del flujo • Intensidad del dolor o calambres 	Participantes que informaron de cambios en su ciclo menstrual tras la infección, notificaron más síntomas por COVID-19 que aquellas que no informaron cambios en su ciclo.
Goel et al. Marzo 2022 India	Encuesta transversal empleando un cuestionario estructurado y cerrado	113 mujeres entre 18 y 45 años.	<ul style="list-style-type: none"> • PCR positiva • Hospitalizadas en el centro estudiado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazadas • Lactantes que no reanudaron su menstruación • Irregularidades menstruales previas a la infección • Pacientes con menopausia 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • Se tiene en cuenta la severidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de los ciclos • Volumen del flujo • Duración • Dolor • SPM 	Una mayor severidad de la infección por COVID-19 se ha relacionado con un mayor porcentaje de irregularidades menstruales
Saxena et al. Junio 2022 India	Estudio observacional	350 mujeres entre 18-45 años	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por COVID-19 • Ciclos menstruales regulares previos a la infección 	<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres embarazadas o lactantes • Uso de anticonceptivos orales 	<ul style="list-style-type: none"> • Se tiene en cuenta la severidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen del flujo • Duración del flujo • Regularidad del flujo 	En más del 50% de las mujeres, la infección global por COVID-19 y el estrés asociado afectan negativamente a la menstruación con síntomas reversibles y transitorios

Al-Najjar et al. Junio 2022 Jordania e Iraq	Estudio transversal	483 mujeres entre 21-42 años	•Haber pasado la infección por COVID-19		•No se realiza ningún tipo de test	•Duración •Frecuencia •Flujo •Sangrado entre períodos •Falta •Dolor SPM y durante la menstruación	El 47,2% de las participantes notó cambios en la duración del ciclo y en el volumen de sangrado tras contraer la infección por COVID-19.
Cherenack et al. Octubre 2022 Estados Unidos	Análisis descriptivo	182 mujeres cisgénero entre 18-45 años	•Actividad sexual en los últimos 3 meses •VIH negativo •Sin DIU •Sin tratamiento quirúrgico del cuello uterino o neoplasia intraepitelial cervical •Sin clamidia, gonorrea o VIH. •Sin alergia al metronidazol	•Toma de anticonceptivos hormonales o de hormonas femeninas •Embarazo en el último año	•Test rápido de antígenos	•Regularidad	Las mujeres con anticuerpos IgG contra el SARS-Cov-2 tienen una mayor probabilidad de sufrir irregularidades menstruales

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa; SPM: Síndrome premenstrual; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; DIU: Dispositivo intrauterino; IgG: Inmunoglobulina G

5. DISCUSIÓN

En este apartado se analizarán en mayor detalle los artículos incluidos en la revisión. Se explicarán más ampliamente determinados datos, especialmente los resultados del estudio y sus limitaciones. El objetivo es dilucidar si existe una relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de alteraciones menstruales.

5.1 Artículo Khan et al.

Khan et al.⁵⁷ llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo basado en la población en la Universidad de Arizona. Se incluyeron en el estudio mujeres o personas no binarias entre 18 y 45 años con un test para COVID-19 positivo o que hubiera una sospecha muy elevada de haber pasado la infección, por ejemplo, el haber tenido contacto directo con un positivo y haber desarrollado síntomas.

En total, se reclutaron 127 participantes de los cuales 20 (16%) reportaron algún tipo de cambio en su ciclo menstrual. Las alteraciones menstruales más comunes fueron: menstruación irregular (60%), empeoramiento del síndrome premenstrual (40%) y menstruación infrecuente (35%). Si se compara con los participantes que no notaron cambios, aquellos que sí informaron de algún cambio en su ciclo tenían una mayor probabilidad de haber experimentado un mayor número de síntomas COVID, una severidad de la enfermedad mayor y mayor probabilidad de tener sobrepeso u obesidad. Aun así, estas comparaciones no se consideraron estadísticamente significativas. Además, los pacientes que notificaron algún cambio en su ciclo menstrual tenían una mayor probabilidad de haber experimentado dolor de cabeza, fatiga, malestar general y dificultad para respirar.

Los resultados obtenidos muestran que las personas que padecieron cambios menstruales tras la infección por SARS-CoV-2 notificaron una mayor cantidad de síntomas COVID que aquellas que no sufrieron alteraciones menstruales. Los autores del estudio indican como limitación el pequeño tamaño de la muestra y la incapacidad de identificar posibles factores de confusión. Además, la

información sobre los síntomas COVID se evaluó cada 6 semanas en los pacientes positivos, lo que pudo dar a una clasificación errónea. Por último, concluyen que es necesario investigar en mayor profundidad los efectos de las secuelas de la infección por SARS-CoV-2 en la salud reproductiva.

5.2 Artículo Goel et al.

Goel et al.⁵⁸ realizaron un estudio transversal en el School of Medical Sciences and Research (Greater Noida, India). Para ello, se empleó un cuestionario de preguntas cerradas dirigido a mujeres COVID-19 positivas (analizado mediante PCR) en edad reproductiva (18-45 años) que fueron ingresadas entre el 1 de abril de 2021 y el 1 de mayo de 2021. En total 113 pacientes respondieron el cuestionario en el cual se analizaron tanto el ciclo menstrual como alteraciones del sueño y el deseo sexual. Para evaluar los resultados se analizaron los siguientes parámetros: duración del ciclo, duración del sangrado, flujo, dismenorrea y síndrome premenstrual (SPM). Las pacientes a su vez fueron agrupadas según la severidad de la COVID-19 y por edad. En cuanto a la severidad de la enfermedad, se clasificaron en dos grupos: enfermedad leve (n = 61) y moderada a severa (n = 52). Para realizar esta clasificación se tuvieron en cuenta distintos datos de la historia clínica de las pacientes como, por ejemplo, si necesitaron apoyo con oxigenoterapia.

De las 113 mujeres incluidas en el estudio, 54 (47,8%) no vieron su ciclo alterado y 59 (52,2%) notaron cambios en al menos uno de los parámetros evaluados. Dos pacientes reportaron amenorrea post-COVID, por lo que fueron excluidas de la evaluación del resto de parámetros menstruales. Este análisis adicional se realizó con 111 de las participantes del estudio.

Los cambios en la duración del ciclo fue la alteración menstrual más extendida entre la población estudiada, de las 111 pacientes encuestadas, 42 (37,8%) reportaron algún cambio en este parámetro. Teniendo en cuenta la severidad, solo 11 de 60 (18,3%) de las pacientes que padecieron una enfermedad leve reportaron cambios en la duración del ciclo y en el grupo de las que padecieron una enfermedad de moderada a severa 28 de las 51 (54,9%) comunicaron algún tipo de cambio en la duración del ciclo, de las cuales la gran mayoría

experimentaron ciclos más largos de lo habitual. Este patrón se repitió en el flujo y en la duración del sangrado, es decir, el porcentaje de mujeres que sufría algún tipo de alteración en estos parámetros fue mayor en aquellas que tuvieron una enfermedad moderada o severa:

- Alteraciones en el flujo. Del grupo que sufrieron una enfermedad leve, 4 (6,7%) de las 60 pacientes notaron algún cambio en su flujo, 3 notificaron un flujo más abundante y una de ellas notificó un flujo escaso. Del grupo con una enfermedad moderada-severa, 16 pacientes (31,4%) de 51 experimentaron un sangrado más escaso y ninguna de ellas experimentó un sangrado abundante.
- Alteraciones en la duración del sangrado. De las 51 pacientes con una enfermedad moderada a severa 11 (21,6%) experimentaron una disminución en la duración del sangrado y 4 (7,8%) notificaron un aumento de la duración. Estos datos contrastan con que sólo 3 (5%) de las pacientes leves notaron algún cambio en la duración del sangrado.

Por otro lado, la mayoría de pacientes no notaron cambios en la dismenorrea ni en el SPM, aunque habría que destacar que 6 de ellas (3 leves y 3 moderada-severa) experimentaron dolores menstruales por primera vez. En estos resultados se observa que las pacientes que padecieron una enfermedad moderada o severa tenían estadísticamente una incidencia mayor de alteraciones menstruales que las que padecieron una enfermedad leve, además de unos niveles de estrés y depresión más elevados. Como limitaciones de este estudio destaca la imposibilidad de evaluar si las alteraciones fueron transitorias o persistentes en el tiempo. Finalmente, los autores concluyeron que se precisa de una mayor investigación en el futuro con el fin de evaluar posibles efectos a largo plazo.

5.3 Artículo Saxena et al.

Saxena et al.⁵⁹ realizaron un estudio observacional en el The Oxford Medical College Hospital and Research Centre. Las mujeres reclutadas para el estudio fueron ingresadas por COVID-19 durante la primera ola (2020) y en la segunda ola (2021). Finalmente, se entrevistó a 350 mujeres en edad fértil mediante un

cuestionario estructurado, en el que se les preguntó por la severidad de la COVID-19 y detalles de su ciclo menstrual antes y después de la infección.

Más de la mitad de las mujeres entrevistadas notaron algún cambio en su ciclo menstrual tras la infección por SARS-CoV-2. Los cambios en el volumen del flujo menstrual fue la alteración con mayor incidencia, dándose en 153 (43,7%) de las mujeres encuestadas. De las 153 mujeres que notaron alteraciones en el flujo 120 (78,4%) experimentaron un menor flujo, mientras que 33 (21,6%) experimentaron un aumento de este. En cuanto a la severidad de la infección, se observa una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la infección por COVID-19 y los cambios en el flujo. El 35,4% de las mujeres que padecieron una infección leve observaron esta alteración, en cambio en el grupo de mujeres con una enfermedad moderada o grave afectó al 61,1% de las encuestadas. Respecto a la regularidad del ciclo, se consideró que el ciclo era irregular cuando había una diferencia de más de 9 días con ciclos regulares previos. Experimentaron ciclos irregulares tras la infección 130 mujeres (37,1%), de las cuales 66 (50,8%) tuvieron ciclos infrecuentes, es decir, sufrieron de retrasos en su ciclo. También se notificó sangrado intermenstrual en 18 mujeres. En este caso no se encontró relación estadística entre estas alteraciones y la severidad de la enfermedad. De las mujeres que fueron reclutadas para el estudio en la primera ola (n =269), el 34,9% de ellas sufrieron ciclos irregulares. La mayoría de las mujeres en esta situación a los 6 meses de recuperarse de la infección volvieron a tener ciclos regulares. En cambio, 46 pacientes (17,1%) continuaron con ciclos irregulares incluso un año después de su recuperación. Sólo 11 de estas mujeres padecieron una enfermedad moderada o severa. La duración del flujo se vio reducida tras la infección, dándose una media de 4,34 días antes de la infección y de 4,17 días tras pasar la enfermedad. Este cambio fue estadísticamente significativo, a la vez que se encontró una relación significativa entre una mayor severidad de la enfermedad y la disminución de la duración del flujo. Por último, un 34,28% de las participantes notaron un empeoramiento del síndrome premenstrual y un 22,44% afirmaron experimentar una dismenorrea más fuerte de lo habitual tras la infección por COVID-19.

En cuanto a las limitaciones del estudio, los autores señalan el sesgo de recuerdo por parte de los pacientes debido al diseño retrospectivo y descriptivo del estudio. En este estudio se describen los efectos a corto y largo plazo de la COVID-19 en el ciclo menstrual, mostrando que muchas de las mujeres que sufran esta enfermedad, experimentarán retrasos en su ciclo menstrual y una disminución del volumen del flujo menstrual y de su duración. Aunque los autores señalan que estos efectos sobre la menstruación son transitorios y reversibles.

5.4 Artículo Al-Najjar et al.

Al-Najjar et al.⁶⁰ llevaron a cabo un estudio transversal orientado a mujeres adultas residentes en Jordania e Iraq. Este estudio recopiló datos de mujeres a través de un cuestionario que fue enviado a través de las redes sociales Whatsapp y Facebook. Con este método se evaluaron los datos de 483 mujeres que fueron infectadas por COVID-19. Se evaluaron los siguientes parámetros para analizar las posibles alteraciones en el ciclo menstrual:

- Frecuencia. De las 483 participantes, 228 (47,2%) comunicaron cambios en la frecuencia de su ciclo. Un total de 126 (26,1%) mujeres notaron que su menstruación se daba con mayor frecuencia, es decir, los ciclos menstruales se acortaron. Los ciclos se alargaron en 102 (21,1%) de las participantes, el sangrado menstrual se daba con menor frecuencia.
- Duración del sangrado. La incidencia de un aumento en la duración del sangrado y en la disminución de este fue muy similar, siendo 97 mujeres (20,1%) las que reportaron un incremento en los días de sangrado tras la infección y 105 (21,7%) las que notaron un descenso en la duración del sangrado.
- Cantidad de flujo. Al igual que en los parámetros anteriores, más de la mitad de las mujeres que respondieron al cuestionario no notaron cambios en la cantidad de sangre expulsada durante la menstruación. Un aumento en este volumen de sangre fue reportado por 134 mujeres (27,7%), mientras que 96 (19,9%) notaron una cantidad inferior tras la infección.
- Sangrado intermenstrual. Únicamente 91 mujeres (18,8%) informaron de esta alteración.

- Amenorrea o ausencia del ciclo. Tras superar la COVID-19, 109 (22,6%) de las participantes reportaron amenorrea o la pérdida de algún ciclo.
- Dismenorrea y síndrome premenstrual (SPM). De las mujeres encuestadas, 203 (42%) notaron algún cambio en el dolor referente al SPM o durante la menstruación.

En lo que refiere a las limitaciones, los autores indican las siguientes: la distribución del cuestionario a través de redes sociales ha dejado fuera del estudio a potenciales participantes que no usan dichas aplicaciones; el sesgo de recuerdo puede haber influido en las respuestas de las encuestadas; no se tuvo en cuenta el estado psicológico de las participantes durante la pandemia y, además, señalan la posibilidad de haberse producido un sesgo de selección.

Finalmente, los autores llegan a la conclusión de que la COVID-19 podría afectar a la salud menstrual, aunque consideran que deben realizar más estudios con el fin de confirmar estos hallazgos y evaluar cuánto pueden llegar a durar estas irregularidades.

5.5 Artículo Cherenack et al.

Cherenack et al.⁶¹ realizaron un análisis descriptivo a través de un cuestionario de autoevaluación realizado a mujeres entre 18-45 años en el condado de Miami-Dade (Florida). Estas mujeres fueron reclutadas mediante el boca a boca, panfletos y a través de determinados centros de la Universidad de Miami. El reclutamiento de este estudio comenzó en octubre de 2020, contando finalmente con 73 mujeres a las que se les realizó un test rápido de antígenos, siendo detectables en 36 de las participantes. De las 36 mujeres con anticuerpos detectables, 11 (31%) experimentaron irregularidades menstruales mientras que de las 37 con test de antígenos negativo solo 2 (5%) percibieron irregularidades en su menstruación.

En noviembre de 2021, se realizó una encuesta de seguimiento tras la aprobación del uso de vacunas contra el SARS-CoV-2 en adultos. De las 36 mujeres que respondieron al cuestionario 7 habían sido inoculadas al menos con una dosis. De las 29 restantes, 18 tenían anticuerpos IgG detectables a través de un test rápido de antígenos y puesto que no estaban vacunadas se asumió

que habían pasado recientemente la infección. De las 18 mujeres con anticuerpos detectables, 7 (39%) reportaron una menstruación irregular. En cuanto a las 11 mujeres con test de antígenos negativo ninguna experimentó una menstruación irregular.

Respecto a las limitaciones del estudio, los autores destacan el tamaño de la muestra puesto que al ser tan pequeña los resultados tienen un bajo poder estadístico. Con los datos obtenidos, los autores sugieren que existe relación entre tener una historia detectable de COVID-19 y experimentar irregularidades menstruales, aunque consideran que futuras investigaciones deben incluir determinados datos que en el caso de este estudio no pudieron ser recopilados como medidas más completas de las alteraciones menstruales y antecedentes de la historia menstrual de los participantes con el fin de detectar posibles irregularidades pasadas.



6. CONCLUSIÓN

Como se puede observar, los estudios que tratan de dilucidar la posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de alteraciones en el ciclo menstrual son escasos y algunos de ellos se vieron limitados por la situación de pandemia, teniendo que recurrir en algunos casos a métodos poco fiables como realizar encuestas a través de redes sociales. Además, se ven limitados por su tamaño muestral, siendo poco significativo en algunos casos.

Los estudios analizados concuerdan en que una severidad mayor de la COVID-19 se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar alteraciones menstruales. En cuanto a las alteraciones de los diferentes parámetros analizados, la incidencia varía en los distintos estudios. Por ejemplo, en cuanto al flujo menstrual en el estudio de Al-Najjar et al. la mayoría de mujeres que experimentan alteraciones en el flujo reportan un aumento de este, mientras que en el estudio de Goel et al. y en el de Saxena et al. es más frecuente que las mujeres experimentaran un flujo escaso.

Por ello, aunque estos resultados indican que existe la posibilidad de que la COVID-19 afecte a la salud menstrual, se considera necesario una mayor investigación al respecto que permita confirmar estos hallazgos.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
2. Coronavirus [Internet]. [citado 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
3. DatosRTVE. Mapa del coronavirus en el mundo y datos de su evolución [Internet]. RTVE.es. 2023 [citado 22 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20230313/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
4. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [citado 22 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
5. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Situación actual Coronavirus [Internet]. [citado 22 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
6. Medina Gamero AR, Regalado Chamorro ME, Rosario Pacahuala EA. Síndrome de distrés respiratorio agudo en los pacientes con la COVID-19. *Atención Primaria Práctica.* 2021;3(4):100097.
7. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* julio de 2020;26(7):1017-32.
8. Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, Dadkhahfar S, Tavangar SM. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract.* septiembre de 2020;216(9):153097.
9. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem.* 11 de septiembre de 2020;295(37):12910-34.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8.
11. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 26 de mayo de 2020;117(21):11727-34.

12. Manta B, Sarkisian AG, García-Fontana B, Pereira-Prado V, Manta B, Sarkisian AG, et al. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. Odontoestomatología [Internet]. junio de 2022 [citado 4 de marzo de 2023];24(39). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-93392022000101312&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):631-7.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* marzo de 2020;579(7798):270-3.
15. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 13 de julio de 2020;24:422.
16. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* enero de 2010;84(2):1198-205.
17. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* agosto de 2005;11(8):875-9.
18. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* julio de 2009;39(7):618-25.
19. Schmedier RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 7 de abril de 2007;369(9568):1208-19.
20. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* julio de 2010;2(7):247-57.
21. José Soler M, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc).* 12 de julio de 2008;131(6):230-6.
22. Nonhospitalized Adults: Therapeutic Management [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 28 de abril de 2023]. Disponible en:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>

23. La OMS recomienda un tratamiento sumamente eficaz contra la COVID-19 y pide a la empresa productora amplia distribución geográfica y transparencia [Internet]. [citado 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/22-04-2022-who-recommends-highly-successful-covid-19-therapy-and-calls-for-wide-geographical-distribution-and-transparency-from-originator>
24. Hospitalized Adults: Therapeutic Management [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
25. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
26. Yoo SM, Liu TC, Motwani Y, Sim MS, Viswanathan N, Samras N, et al. Factors Associated with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in the Inpatient and Outpatient Setting in a Diverse Cohort. *J GEN INTERN MED*. 1 de junio de 2022;37(8):1988-95.
27. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 12 de abril de 2022;13(1):1957.
28. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 1 de noviembre de 2022;226(9):1593-607.
29. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. :1-18.
30. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 28 de agosto de 2021;398(10302):747-58.
31. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 1 de septiembre de 2021;4(9):e2127403.
32. Zhan Y, Zhu Y, Wang S, Jia S, Gao Y, Lu Y, et al. SARS-CoV-2 immunity and functional recovery of COVID-19 patients 1-year after infection. *Signal Transduct Target Ther*. 13 de octubre de 2021;6(1):368.

33. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med (Lausanne)*. 1 de noviembre de 2021;8:750378.
34. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 30 de enero de 2021;2021.01.27.21250617.
35. Desarrollo de vacunas [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020 [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/desarrollo-de-vacunas/>
36. Información para entender cómo actúan las vacunas contra el COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>
37. RTVE.es/EFE. Una vacuna consigue resultados «prometedores» contra el cáncer [Internet]. RTVE.es. 2023 [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20230510/vacuna-arn-cancer-pancreas/2445166.shtml>
38. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Cuadro de mando resumen de datos de vacunación [Internet]. [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm>
39. DatosRTVE. La vacunación contra el coronavirus en el mundo, última hora [Internet]. RTVE.es. 2023 [citado 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20230313/vacuna-coronavirus-mundo/2073422.shtml>
40. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Medicine* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 2 de mayo de 2023];2(1). Disponible en: <https://bmjmedicine.bmj.com/content/2/1/e000385>
41. <https://www.facebook.com/nhswebsite>. COVID-19 vaccines side effects and safety [Internet]. nhs.uk. 2023 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/covid-19/covid-19-vaccination/covid-19-vaccines-side-effects-and-safety/>
42. Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological changes associated with the menstrual cycle: a review. *Obstet Gynecol Surv*. enero de 2009;64(1):58-72.
43. Matteson KA, Raker CA, Clark MA, Frick KD. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical

- Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. noviembre de 2013;22(11):959-65.
44. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. diciembre de 2018;143(3):393-408.
 45. Amenorrea - Ginecología y obstetricia [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/anomal%C3%ADas-menstruales/amenorrea>
 46. Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC, Pinheiro SVB, Silva DA, Silva 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. *Reprod Sci*. marzo de 2009;16(3):247-56.
 47. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*. enero de 2011;95(1):176-81.
 48. Berbic M, Ng CHM, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric*. diciembre de 2014;17 Suppl 2:47-53.
 49. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 16 de julio de 2020;69(3):379-88.
 50. Li XF, Ahmed A. Dual role of angiotensin II in the human endometrium. *Human Reproduction*. 1 de octubre de 1996;11(suppl_2):95-108.
 51. Shan T, Shang W, Zhang L, Zhao C, Chen W, Zhang Y, et al. Effect of angiotensin-(1-7) and angiotensin II on the proliferation and activation of human endometrial stromal cells in vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 de agosto de 2015;8(8):8948-57.
 52. Shuttleworth G, Broughton Pipkin F, Hunter MG. In vitro development of pig preantral follicles cultured in a serum-free medium and the effect of angiotensin II. *Reproduction*. junio de 2002;123(6):807-18.
 53. Stefanello JR, Barreta MH, Porciuncula PM, Arruda JN, Oliveira JF, Oliveira MA, et al. Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. *Theriogenology*. 1 de diciembre de 2006;66(9):2068-76.
 54. Schiebinger L. Women's health and clinical trials. *J Clin Invest*. 1 de octubre de 2003;112(7):973-7.

55. Brady E, Nielsen MW, Andersen JP, Oertelt-Prigione S. Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nat Commun.* 6 de julio de 2021;12(1):4015.
56. 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;18:17455057221112236.
57. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* febrero de 2022;226(2):270-3.
58. Goel N, Gupta S, Agarwal S, Sahay S, Aggarwal N. Impact of COVID-19 Severity on Menstrual and Mental Health in Women of Reproductive Age: A Cross-sectional Survey at a Tertiary Healthcare Center. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology.* 4 de marzo de 2022;13(6):387-91.
59. Saxena RK, Basavaraju M, Meghana T. Effect of COVID-19 Infection on Menstruation: A Retrospective Study. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology.* 21 de junio de 2022;14(2):161-5.
60. Al-Najjar MAA, Al-alwany RR, Al-Rshoud FM, Abu-Farha RK, Zawiah M. Menstrual changes following COVID-19 infection: A cross-sectional study from Jordan and Iraq. Adnan M, editor. *PLoS ONE.* 29 de junio de 2022;17(6):e0270537.
61. Cherenack EM, Salazar AS, Nogueira NF, Raccamarich P, Rodriguez VJ, Mantero AM, et al. Infection with SARS-CoV-2 is associated with menstrual irregularities among women of reproductive age. Njenga MK, editor. *PLoS ONE.* 26 de octubre de 2022;17(10):e0276131.