



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO SOBRE EL IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19

EN EL CICLO MENSTRUAL

Miriam Al Adib Mendiri

Departamento de Fisiología

PROGRAMA DE DOCTORADO:

Biología Molecular y Celular, Biomedicina y Biotecnología (R004)

Conformidad de las directoras:

Fdo.: Ana Beatriz Rodríguez Moratinos

Fdo.: Cristina Carrasco Romero

Esta tesis cuenta con la autorización de la directora y codirectora de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2026



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

D^a. ANA BEATRIZ RODRÍGUEZ MORATINOS, Catedrática de Universidad del Departamento de Fisiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Extremadura, así como D^a. CRISTINA CARRASCO ROMERO, Profesora Contratada en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, presentada por Miriam Al Adib Mendiri, con el Título: “ESTUDIO SOBRE EL IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN EL CICLO MENSTRUAL”, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Extremadura, y entendiendo que se encuentra finalizada y que reúne los requisitos de originalidad, autorizan su presentación para ser juzgada ante el tribunal correspondiente. Y para que así conste a los efectos oportunos, proceden a firmar la presente Tesis en Badajoz, a 8 de enero de 2026.

Fdo.: Ana Beatriz Rodríguez Moratinos

Fdo.: Cristina Carrasco Romero

"Cuando hay grandes sumas de dinero en juego, lo mejor es no confiar en nadie"

Agatha Christie.

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras Ana Beatriz Rodríguez Moratinos y Cristina Carrasco Romero, por enseñarme, por vuestra paciencia, por vuestra dedicación, por hacérmelo tan fácil en estos años donde hemos estado juntas en este y otros estudios que hemos compartido.

A mis pacientes, lectoras de mis libros y seguidoras de mi tarea divulgativa. Gracias por vuestra confianza, por lo que aprendo con vosotras cada día, por apoyarme en este y otros estudios donde habéis colaborado para que podamos entender cada vez mejor la salud femenina más allá de los sesgos de género que nos encontramos en la Medicina.

A mi marido y nuestras cuatro hijas: Nur, Lola, Martina y Carlota. Por haberme apoyado siempre a pesar de las horas que he tenido que dedicar cada día al estudio, a mi actividad médica y mi labor académica.

A mi madre, hermanas, amigas y a todas las mujeres que habéis estado en mi vida.

Resumen

La pandemia de COVID-19 generó un impacto sanitario global y un intenso esfuerzo investigador centrado en la prevención y el tratamiento. Sin embargo, los efectos de la infección y la vacunación frente al SARS-CoV-2 sobre la salud menstrual femenina han recibido escasa atención, reflejando una persistente perspectiva androcentrista en la investigación biomédica. Esta Tesis Doctoral analiza el impacto de la infección y la vacunación en el ciclo menstrual, independientemente del estado reproductivo, así como los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la aparición de alteraciones menstruales.

El estudio observacional retrospectivo realizado en población femenina española muestra que un porcentaje significativo de mujeres con amenorrea secundaria previa experimentó alteraciones tras la infección, incluyendo sangrado inesperado, cambios en la duración del ciclo y aumento del flujo menstrual. Asimismo, se identificó una elevada frecuencia de cambios menstruales tras la vacunación, tanto en mujeres no menstruantes como en aquellas con ciclos activos, siendo en su mayoría transitorias. Entre los factores asociados destacan la perimenopausia, el uso de anticonceptivos hormonales, antecedentes ginecológicos y la presencia de otros efectos adversos relacionados con la infección o la inmunización.

Estos hallazgos amplían el conocimiento sobre los efectos de la COVID-19 y las estrategias de inmunización en la salud menstrual, reforzando la necesidad de considerar sistemáticamente este aspecto en estudios clínicos. Además, subrayan la importancia de integrar esta evidencia en la práctica clínica para evitar la minimización de efectos adversos inesperados y favorecer una toma de decisiones informada, contribuyendo a una atención sanitaria más equitativa y basada en la evidencia.

Abstract

The COVID-19 pandemic had a global health impact and prompted intense research efforts focused on prevention and treatment. However, the effects of SARS-CoV-2 infection and vaccination on women's menstrual health have received limited attention, reflecting a persistent androcentric perspective in biomedical research. This Doctoral Thesis analyzes the impact of infection and vaccination on the menstrual cycle, regardless of reproductive status, as well as sociodemographic and clinical factors associated with menstrual alterations.

A retrospective observational study of a Spanish female population shows that a significant proportion of women with a history of secondary amenorrhea experienced menstrual changes following infection, including unexpected bleeding, variations in cycle length and heavier flow. Likewise, a high frequency of menstrual changes was identified after COVID-19 vaccination, in both formerly and currently menstruating women, mostly transient. Associated factors include perimenopause, hormonal contraceptive use, gynecological history, clinical conditions, and the presence of other adverse effects related to infection or immunization.

These findings expand knowledge on the effects of COVID-19 and immunization strategies on menstrual health, reinforcing the need to systematically consider this aspect in clinical studies. Furthermore, they highlight the importance of integrating this evidence into clinical practice to avoid minimizing unexpected adverse effects and to support informed decision-making, contributing to more equitable and evidence-based healthcare.

Presentación

La presente Tesis Doctoral se ha estructurado siguiendo las pautas establecidas para tesis elaboradas como compendio de publicaciones. Cumpliendo con la Normativa de Doctorado de la Universidad de Extremadura para la obtención del grado de Doctor, los artículos incluidos han sido publicados en revistas indexadas en el *Journal of Citation Reports* (JCR), como se detalla a continuación:

Artículo 1

Título: COVID-19 and menstrual related disturbances: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women.

Autores: González M, Al-Adib M, Rodríguez AB, Carrasco C.

Revista: *Frontiers in Global Women's Health*, July 2024, 5:1393765.

Posición: Q1 (8/70) Women Studies, 2024.

DOI: 10.3389/fgwh.2024.1393765.

Artículo 2

Título: Factors associated with menstrual-related disturbances following SARS-CoV-2 vaccination: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women.

Autores: González M, Al-Adib M, Rodríguez AB, Carrasco C.

Revista: *Women & health*, January 2025, 65(2), 167–181.

Posición: Q2 (35/70) Women Studies, 2024.

DOI: 10.1080/03630242.2025.2451360.

Artículo 3

Título: Characteristics and health factors influencing menstrual changes after COVID-19 vaccination: a Spanish retrospective observational study in currently menstruating women.

Autores: Al-Adib M, Rodríguez AB, Carrasco C.

Revista: Women's Health, December 2025, 21, 1–15.

Posición: Q1 (26/141) Obstetrics & Gynecology, 2024.

DOI: 10.1177/17455057251406958.

ÍNDICE

Agradecimientos

Resumen

Abstract

Presentación

1. Introducción.....	17
1.1 Ciclo hormonal femenino.....	19
1.1.1 Fisiología y fisiopatología.....	21
1.1.2 Implicación de factores socioculturales y ambientales.....	25
1.2 Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.....	27
1.3 Interconexión entre sistemas fisiológicos de mensajeros en la regulación del ciclo hormonal femenino.....	29
1.3.1 Ciclo hormonal femenino y sistema endocrino.....	30
1.3.2 Ciclo hormonal femenino y sistema inmunológico.....	31
1.3.3 Ciclo hormonal femenino y sistema nervioso.....	33
1.4 Impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo hormonal femenino.....	35
1.4.1 COVID-19.....	35
1.4.2 Infección, vacuna y respuesta inmune.....	37
1.4.2.1 Breve repaso de la respuesta inmunológica.....	37

1.4.2.2 Diferencia entre sexos en la respuesta inmunológica.....	38
1.4.3. Otros factores influyentes en las alteraciones del ciclo hormonal femenino.....	44
2. Justificación y objetivos.....	47
2.1 Justificación.....	49
2.2 Objetivo general.....	49
2.3 Objetivos específicos.....	50
3. Material y métodos.....	51
3.1 Selección de participantes.....	53
3.2 Diseño experimental.....	54
3.3 Análisis estadístico.....	55
4. Resumen de resultados y discusión.....	57
4.1 Publicaciones en revistas internacionales.....	59
4.1.1 COVID-19 y trastornos menstruales: un estudio observacional retrospectivo español en mujeres no menstruantes.....	63
4.1.2 Factores asociados a alteraciones menstruales tras la vacunación frente al SARS-CoV-2: estudio observacional retrospectivo español en mujeres no menstruantes.....	73
4.1.3 Características y factores de salud asociados a los cambios menstruales tras la vacunación COVID-19: un estudio observacional retrospectivo español en mujeres menstruantes.....	91

4.2	Discusión general.....	109
4.2.1	Alteraciones menstruales tras la vacunación COVID-19 en mujeres menstruantes y no menstruantes.....	110
4.2.2	Alteraciones menstruales tras la enfermedad COVID-19 en mujeres no menstruantes.....	114
4.2.3	Posibles mecanismos fisiológicos subyacentes a las alteraciones menstruales derivadas de la vacunación y enfermedad COVID-19.....	116
4.2.4	Perspectivas futuras.....	122
4.2.5	Limitaciones.....	124
5.	Conclusiones.....	127
6.	Bibliografía.....	131
7.	Anexos.....	169

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Ciclo hormonal femenino

El ciclo hormonal femenino regula la menstruación y otros cambios cíclicos que acontecen en el organismo femenino. Está controlado principalmente por hormonas secretadas por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), siendo la menstruación una de las consecuencias del ciclo hormonal femenino (Thiyagarajan y cols., 2024). De ahí que el ciclo menstrual está intrínsecamente unido al ciclo hormonal femenino. Por tanto, se utiliza el término “ciclo hormonal” para referirse más específicamente a la ciclicidad hormonal femenina y sus diversas acciones en el organismo, y “ciclo menstrual” para hablar más concretamente de la menstruación. Dado que esta indica el resultado de la acción de las hormonas con una influencia biológica significativa en todo el organismo femenino, y ramificaciones tanto físicas como emocionales (Farage y cols., 2009), hay autores que se refieren a la menstruación como signo vital, puesto que las características del ciclo menstrual fuera de las normas clínicas puede ser una señal de advertencia de un riesgo y una patología subyacentes (Houghton y cols., 2024).

El ciclo hormonal es un proceso fisiológico complejo que ocurre en mujeres fértiles de manera cíclica y que finaliza con la menstruación. Los ciclos menstruales normales dependen de la ovulación, la cual se produce a través de una cascada coordinada de señales hormonales con ciclos de retroalimentación positiva y negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio (Matteson y cols., 2019). Un ciclo menstrual típico dura aproximadamente 28 días y se puede dividir en dos mitades, en base al momento de la ovulación (Mihm y cols., 2011). La primera mitad, que abarca desde la menstruación hasta la ovulación, se denomina fase folicular y se caracteriza por niveles bajos de progesterona y un aumento de estradiol, con un pico primario de este

estrógeno justo antes de la ovulación. La segunda mitad, que incluye el periodo comprendido entre la ovulación y la siguiente menstruación, es la fase lútea y se caracteriza por niveles altos de progesterona y un pico secundario y más lento de estradiol. Los niveles de ambas hormonas caen precipitadamente justo antes y durante los primeros días de la menstruación y, de este modo, el ciclo comienza de nuevo (Kiesner y cols., 2020; Issa y cols. 2022) (Figura 1).

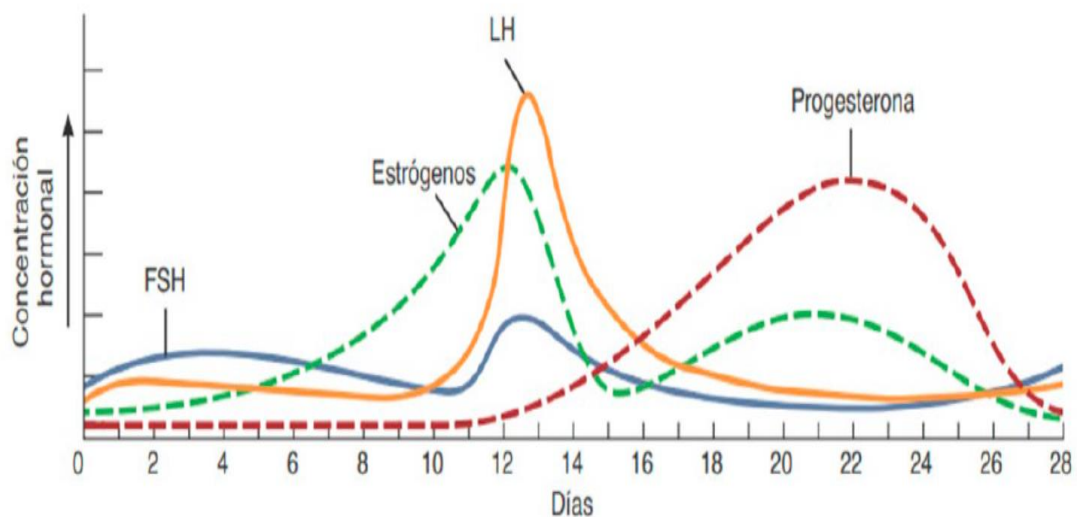


Figura 1. Cambios en las concentraciones de las hormonas del ciclo reproductor femenino. Tomado de: Moreno-Gómez y Jáuregui-Lobera (2022).

Como se comentó anteriormente, si bien la duración media de un ciclo menstrual es de 28 días, existe cierta variabilidad. Mayoritariamente, la duración oscila entre 25 y 30 días, considerándose polimenorrea si los ciclos tienen una duración menor de 21 días, mientras que si exceden de 35 días, se considera oligomenorrea. Por otro lado, un volumen de sangrado menstrual superior a 80 ml se considera anormal (Reed y cols., 2018).

1.1.1. Fisiología y fisiopatología

En condiciones fisiológicas normales, durante la fase folicular, que típicamente dura unos 14 días, un grupo de folículos se seleccionan y comienzan a crecer; de todos ellos, cuando va llegando la mitad del ciclo, uno alcanzará el mayor tamaño. Es el denominado folículo ovárico dominante, en cuyo interior madurará el ovocito. Al mismo tiempo, el endometrio o mucosa uterina, prolifera en respuesta a los niveles crecientes de estrógenos. La fase folicular culmina con la ovulación, que consiste en la liberación del óvulo maduro del folículo dominante. Posteriormente, la fase lútea, que dura aproximadamente 14 días, se caracteriza por la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo, estructura temporal que se forma a partir del folículo roto tras la ovulación (Reed y cols., 2018; Kolatorova y cols., 2022; Dias Da Silva y cols., 2024). La progesterona prepara al endometrio para la implantación de un embrión fecundado. Si no se produce la fecundación, el cuerpo lúteo se degenera, lo que lleva a una disminución de los niveles de progesterona. Es esta bajada de la progesterona la que desencadena la menstruación, que es el desprendimiento del endometrio en forma de sangrado vaginal (Mihm, y cols., 2011; Barbieri y cols., 2014; Dias Da Silva y cols., 2024).

Aunque las funciones principales de los estrógenos y progestágenos son crear un entorno propicio para la concepción y el desarrollo del feto en el útero, las hormonas gonadales tienen influencias importantes en órganos y sistemas fuera del aparato reproductor, por lo que el organismo en su conjunto funciona de manera diferente en las mujeres, en comparación con los hombres (Stachenfeld y cols., 2018). Todos los cambios que ocurren durante toda la edad fértil femenina son coordinados por una intrincada red de señales moleculares, que preparan al cuerpo femenino para un posible embarazo cada mes y, en su ausencia, desencadenan la menstruación (Barbieri y cols., 2014). Glándulas

endocrinas como la hipófisis, tiroides, páncreas, glándulas suprarrenales y ovarios, desempeñan un papel funcional en la regulación endocrina del ciclo menstrual, de ahí que diversas endocrinopatías pueden secundariamente afectar al ciclo (Naz y cols., 2020).

Consecuentemente, debido a la gran cantidad de señales moleculares implicadas en la regulación de la menstruación, muy diversos factores pueden alterar el ciclo menstrual normal, dando lugar a un periodo menstrual doloroso o dismenorrea, sangrado menstrual irregular o anovulación (Vannuccini y cols., 2022; Davis y cols., 2023). Entre las causas más comunes en los desórdenes menstruales se encuentran los trastornos endocrinos — por ejemplo, la tirotoxicosis, el hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), el síndrome de Cushing y la diabetes —, los trastornos del sistema reproductivo y los estados de baja energía consecuencia del estrés, bajo peso o ejercicio excesivo (Huhmann y cols., 2020; Naz y cols., 2020). Cabe destacar que las mujeres adolescentes pueden experimentar inicialmente ciclos anovulatorios después de la primera menstruación o menarquia. La gran mayoría de estos ciclos serán bastante regulares y durarán de 21 a 45 días, con un promedio de tres a siete días de sangrado (Itriyeva y cols., 2022). Sin embargo, la ausencia de menarquia a los 15 años, así como la ausencia de menstruación durante tres meses consecutivos, o la menstruación que dura ocho días o más con o sin sangrado abundante asociado, se encuentran entre las anomalías menstruales que justifican una evaluación adicional (Itriyeva y cols., 2022).

Dentro de la fisiopatología, el sangrado uterino anormal (SUA) es aquel patrón de sangrado que no es compatible con los parámetros normales del ciclo menstrual, en términos de frecuencia, regularidad, duración y volumen. El Comité de Trastornos Menstruales de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha liderado los sistemas de clasificación para las causas subyacentes del SUA crónico en los años reproductivos, dividiéndolas en causas estructurales y no estructurales, utilizando el

acrónimo PALM-COEIN (Figura 2): pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad, coagulopatía, anovulación, hiperplasia endometrial, yatrogenia y no clasificados en los anteriores grupos (Critchley y cols., 2020).

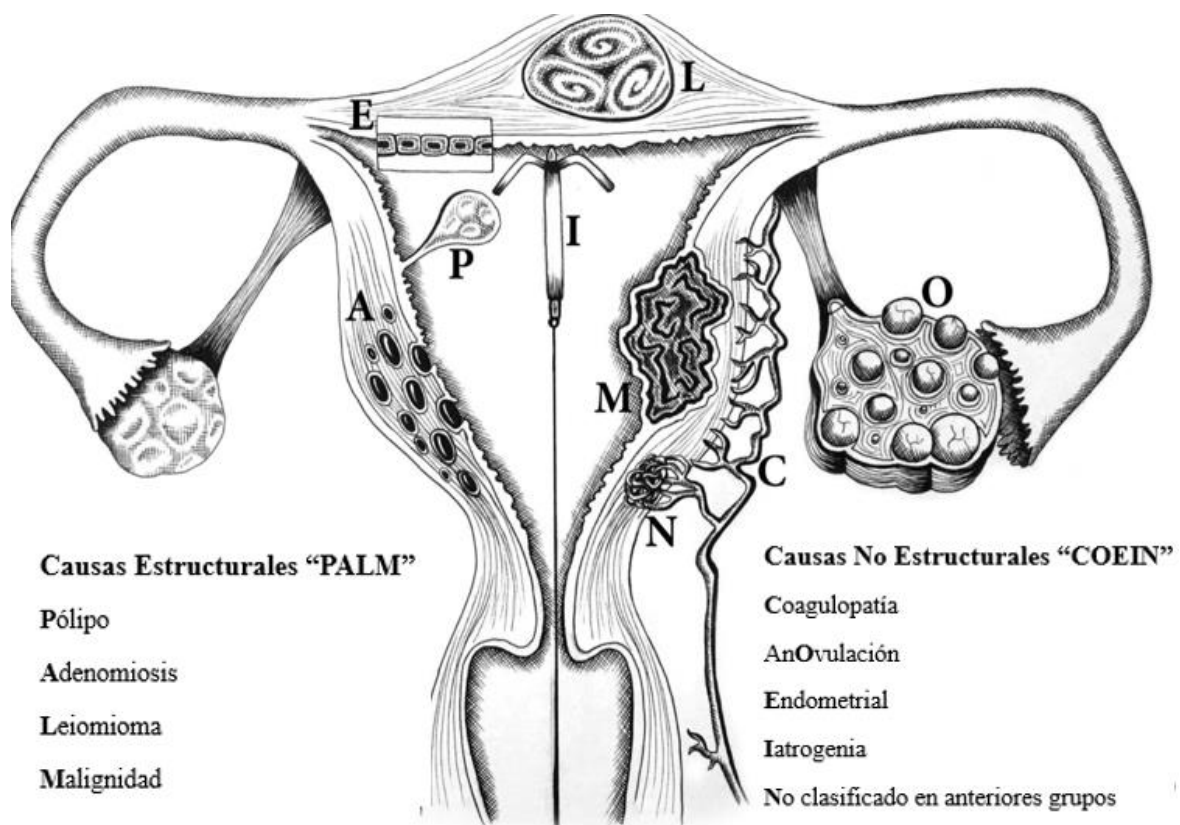


Figura 2. Causas del sangrado uterino anormal. Modificado de Critchley y cols. (2020).

La amenorrea, en cambio, es el término que designa la ausencia del período menstrual. Así, se denomina amenorrea primaria cuando una adolescente no ha tenido su primer período a los 16 años. Por su parte, el término amenorrea secundaria hace referencia a la ausencia de tres menstruaciones seguidas, o la ausencia de menstruación durante al menos 6 meses después de menstruar normalmente. Las causas más comunes son heterogéneas e incluyen procesos fisiológicos (embarazo, lactancia y menopausia),

medicación (anticonceptivos) y determinadas enfermedades ginecológicas (NICHD, 2021; Lord y Sahni, 2022).

Por otro lado, si bien es conocida la asociación entre inflamación y la dismenorrea, (Barcikowska y cols., 2020), también se ha observado una relación entre inflamación y alteraciones en el ciclo menstrual (Capobianco y cols., 2010, Harris y cols., 2023). En la fase folicular, el pico de hormona luteinizante (LH) que se produce junto con el aumento de los niveles de estradiol, induce la liberación de numerosos mediadores inflamatorios, incluidos la proteína C reactiva (PCR) y las prostaglandinas, que promueven la angiogénesis, la hiperemia y la activación de las colagenasas que degradan el tejido conectivo de un folículo, lo que conduce a la ovulación, considerándose esta, por tanto, un proceso inflamatorio (Boots y Jungheim, 2015). Así, las mujeres con ciclos ovulatorios tienen niveles de PCR más altos en la fase periovulatoria que las mujeres con ciclos anovulatorios (Capobianco y cols., 2010). En un estudio de cohorte prospectivo (Harris y cols., 2023) se ha encontrado una asociación entre niveles altos de PCR (>10 mg/L) y una duración más prolongada de la fase folicular, lo que sugiere que estas pacientes tienen más probabilidades de tener una respuesta inflamatoria aberrante, disfunción ovulatoria potencial y ciclos menstruales más largos (Harris y cols., 2023). Es importante recordar que la inflamación se asocia con afecciones como la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperandrogenemia. Por último, la inflamación se ha propuesto también como un mecanismo subyacente del SOP (Boots y Jungheim, 2015) (Figura 3).

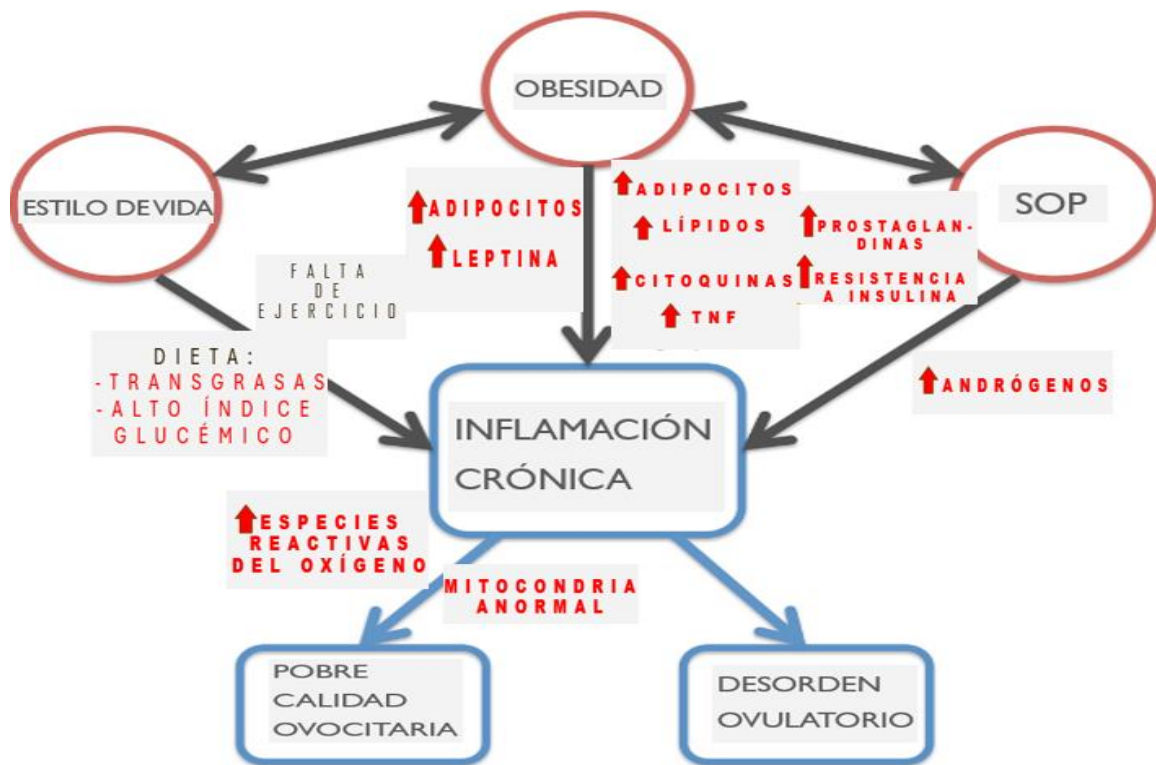


Figura 3. La relación entre inflamación y la ovulación. Modificada de Boots y Jungheim (2015).

1.1.2. Implicación de factores socioculturales y ambientales

Las preocupaciones sobre la salud de la mujer han estado generalmente subrepresentadas en la investigación básica, pero el avance en el conocimiento sobre la salud reproductiva, en particular, se ha visto obstaculizado por una falta de comprensión de la fisiología uterina y menstrual más elemental (Critchley y cols., 2020). Cabe destacar que la salud menstrual es una parte integral de la salud general. Sin embargo, para decenas de millones de mujeres en todo el mundo, la menstruación, a menudo, impacta catastróficamente en su calidad de vida, alterando su bienestar físico, mental y social (Matteson y cols., 2013; Critchley y cols., 2020). En este sentido, la pandemia de COVID-19 ha puesto de relieve la necesidad de investigar cuestiones de salud específicas de la mujer, como la menstruación (García de León y cols., 2023).

Estudios recientes han demostrado que el ciclo hormonal femenino no solo está regulado por mecanismos fisiológicos internos, sino que también está influenciado por factores socioculturales y ambientales. Se ha comprobado que los factores de estilo de vida modificables, incluidos el peso, la actividad física y el estrés pueden influir en los patrones menstruales, la disfunción ovárica y el dolor menstrual. Asimismo, la función menstrual puede alterarse bajo determinadas condiciones laborales, especialmente el trabajo por turnos, y las exposiciones químicas ocupacionales (Song, y cols., 2022; Silva y cols., 2023). Los trastornos alimentarios, el ejercicio excesivo y el estrés elevado provocan irregularidades menstruales. Así, en las deportistas de élite la combinación de bajo peso, baja energía y aumento del estrés puede generar amenorrea hipotalámica (Huhmann y cols., 2020). La estrecha relación entre los circuitos neuroendocrinos que comparten el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) y el eje HHO explicarían la relación entre el estrés y los desórdenes hormonales femeninos (Liu, Q y cols., 2024).

Por otro lado, la exposición a contaminantes ambientales y a ciertos compuestos químicos presentes tanto en los alimentos, como en los productos de higiene personal puede alterar el equilibrio hormonal, afectar al ciclo menstrual o contribuir a la fisiopatología de enfermedades estrogendependientes. Son denominados como disruptores endocrinos y tienen la capacidad de interferir con la acción hormonal normal, el metabolismo y la biosíntesis, lo que puede conducir a una variación de la homeostasis hormonal normal. Algunos de estos disruptores endocrinos están altamente asociados con enfermedades que se correlacionan positivamente con la infertilidad femenina, como el síndrome de ovario poliquístico, la endometriosis, el ciclo menstrual irregular y también alteraciones en procesos como la esteroidogénesis y el desarrollo de los folículos ováricos (Dutta, y cols., 2023; Silva y cols., 2023).

1.2. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario

La hipófisis y el hipotálamo son una parte importante de los ejes reguladores hormonales llamados hipotálamo-hipófisis-órgano diana. En respuesta a los estímulos hipotalámicos, la hipófisis secreta una serie de hormonas implicadas en la regulación del metabolismo, las reacciones de estrés y la adaptación ambiental, el crecimiento y el desarrollo, así como los procesos reproductivos y la lactancia (Kaminska y cols., 2024).

En particular, y como se comentó anteriormente, el HHO desempeña un papel central en la regulación del ciclo hormonal femenino (Thiyagarajan y cols., 2024). El hipotálamo, ubicado en el cerebro, secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), cuyos pulsos estimulan la hipófisis para producir la hormona foliculoestimulante (FSH) y la LH. Estas hormonas, a su vez, se encargan de estimular a los ovarios para la producción cíclica de las hormonas sexuales (Popat y cols., 2008). Particularmente, la FSH estimula el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la LH desencadena la ovulación y la formación del cuerpo lúteo (Mihm y cols., 2011; Thiyagarajan y cols., 2024). Todo ello requiere la presencia de un eje HHO maduro y ciclos de retroalimentación hormonal altamente coordinados (Figura 4). En consecuencia, en condiciones fisiológicas, el ciclo menstrual da como resultado la formación de un folículo maduro y la liberación de un ovocito durante cada ciclo, y la menstruación se produce en ausencia de fertilización (Itriyeva y cols., 2022).

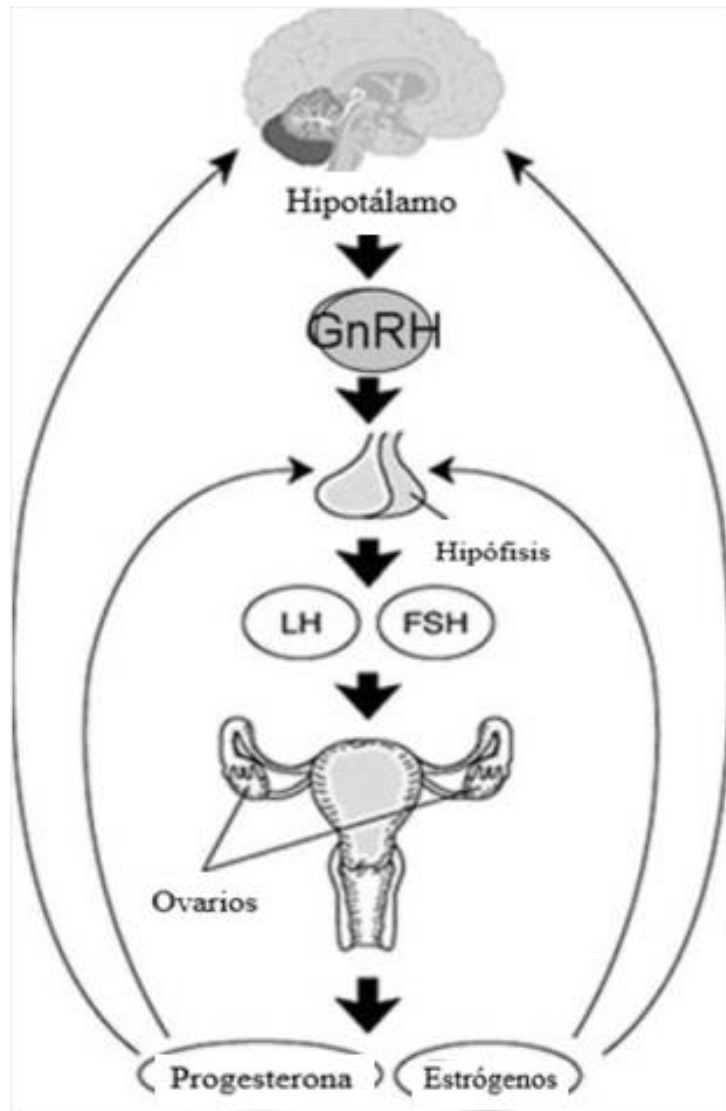


Figura 4. Eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. Modificado de Rawindraraj y cols. (2023)

Por el contrario, los desequilibrios en este eje dan lugar a una gran diversidad de trastornos en la ovulación y sangrado. Como señalan Popat y cols. (2008), la evaluación exhaustiva de los trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia proporciona una ventana de oportunidad para el diagnóstico y tratamiento tempranos de las afecciones que afectan a este eje. Cabe recordar que los trastornos de la ovulación, que se manifiestan principalmente como alteraciones de la menstruación, son la causa de infertilidad en alrededor del 25% de las parejas que tienen dificultades para concebir.

En función de en qué lugar del eje HHO se da el trastorno de la ovulación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica en tres grupos (NCCWCH, 2013):

- Grupo I, causados por una insuficiencia hipofisaria hipotalámica. Esta categoría incluye afecciones como la amenorrea hipotalámica, caracterizada por hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Grupo II, se definen como disfunciones del eje HHO. Esta categoría incluye afecciones como el síndrome de ovario poliquístico, la amenorrea hiperprolactinémica, diversas endocrinopatías y un índice de masa corporal (IMC) anormal. Los extremos de la distribución del peso y de la grasa corporal influyen en la regulación de la ovulación: tanto la obesidad como el bajo peso afectan a la pulsatilidad de la GnRH (Mikhael y cols., 2019).
- Grupo III, se deben a una insuficiencia ovárica (hipogonadismo hipergonadotrópico).

1.3. Interconexión entre sistemas fisiológicos de mensajeros en la regulación del ciclo hormonal femenino.

En base a lo anteriormente expuesto, existen complejas relaciones entre moléculas importantes que pertenecen al sistema nervioso central, sistema inmunológico y sistema endocrino (Zefferino y cols., 2021). En el ciclo hormonal femenino, podemos observar esta estrecha interrelación a través de una compleja red de mensajeros moleculares. Por ello, la dieta, los desafíos inmunológicos o el estrés, entre otros factores, pueden tener un impacto en el ciclo menstrual. De ahí que algunos autores hablan de la menstruación como un signo vital (Hillard y cols., 2022; Houghton y cols., 2024).

La conexión mente-cuerpo en lo que respecta a la salud menstrual es inherente ya que, como se ha señalado, el ciclo menstrual está regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, que tiene una comunicación cruzada con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Houghton y cols., 2024). El ciclo hormonal femenino influye en las actividades de muchos otros órganos, incluidos los adipocitos, las células vasculares y las células inmunes. Los efectos diferenciales de las hormonas sexuales masculinas y femeninas influyen sustancialmente en muchos aspectos de la fisiología, el comportamiento, el metabolismo y las enfermedades relacionadas (Krolick y cols., 2018; Houghton y cols., 2024).

Por otro lado, la interrelación entre sistema inmunológico y sistema nervioso puede explicar muchos fenómenos fisiopatológicos. Por ejemplo, la inflamación puede favorecer trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluida la depresión. En este trastorno, controlar la inflamación podría proporcionar un beneficio terapéutico general, independientemente de si es secundaria a un trauma en la vida temprana, una respuesta al estrés más aguda, alteraciones del microbioma, una diátesis genética o una combinación de estos y otros factores (Beurel y cols., 2020).

1.3.1. Ciclo hormonal femenino y sistema endocrino

Las hormonas sexuales son parte del sistema endocrino. Estas hormonas, a su vez, interactúan con otros componentes del sistema, como la glándula tiroides y las glándulas suprarrenales, para mantener el equilibrio hormonal general del organismo (Houghton y cols., 2024; Medenica y cols., 2024). Por ejemplo, los niveles de hormona tiroidea pueden influir en la duración del ciclo menstrual y en la fertilidad (Concepción-Zavaleta, 2023; Medenica y cols., 2024), mientras que el estrés crónico, mediado por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, o la resistencia a la insulina, puede alterar el ciclo menstrual y aumentar el riesgo de infertilidad (Huhmann y cols., 2020; Sun y cols., 2020; Lei y cols., 2024).

Consecuentemente, dado que el tejido adiposo es un verdadero órgano endocrino (Kershaw y cols., 2004), la obesidad puede alterar la pulsatilidad de la GnRH. Generalmente, se debe a la aromatización excesiva de los precursores de andrógenos dehidroepiandrosterona y testosterona a estrona en el tejido adiposo, la disminución de los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la elevada producción de leptina por los adipocitos (Silvestris y cols., 2018). Asimismo, aquellas personas con un IMC > 29 kg/m² presentan una menor fecundabilidad, como resultado de una foliculogénesis subóptima que afecta negativamente a la calidad de los ovocitos (Mikhael y cols., 2019).

1.3.2. Ciclo hormonal femenino y sistema inmunológico

El endometrio menstrual muestra las características clásicas de la inflamación (Yang y cols., 2019). La menstruación es un fenómeno de lesión y reparación repetida de tejidos que supone un delicado equilibrio entre proliferación, decidualización, inflamación, hipoxia, apoptosis, hemostasia, vasoconstricción y, finalmente, reparación y regeneración (Jain y cols., 2022).

Las interacciones psiconeuroendocrino-inmunológicas constituyen el marco real de funcionamiento integrado en un metasisistema que no puede ser diseccionado artificialmente, si se quiere entender cómo funciona realmente el sistema inmunológico (Sánchez-Ramón y cols., 2013). En definitiva, los sistemas endocrino e inmunológico están interrelacionados a través de una red bidireccional en la que las hormonas afectan la función inmunológica y, a su vez, las respuestas inmunológicas se reflejan en cambios neuroendocrinos. Esta comunicación bidireccional es posible porque ambos sistemas comparten un "lenguaje químico" común, que resulta de la compartición de ligandos comunes (hormonas y citocinas) y sus receptores específicos (Gaillard y cols., 2003). La interconexión entre los sistemas inmunológico y endocrino podría explicar que las

mujeres con enfermedades reumáticas presenten una alta prevalencia de diversos síntomas/trastornos ginecológicos relacionados con la menstruación que afectan su calidad de vida (Zefferino y cols., 2021; Orlandi y cols., 2022).

Por otro lado, las hormonas sexuales del sistema reproductivo son uno de los principales factores que regulan el sistema inmunológico (Foo y cols., 2017), debido a la presencia de receptores hormonales en las células inmunes (Bhatia y cols., 2014). La interacción hormona-receptor produce la liberación de citocinas que determinan la proliferación, diferenciación y maduración de diferentes tipos de células inmunitarias (Bhatia y cols., 2014). Consecuentemente, la inmunidad funciona de manera diferente según el sexo. Los andrógenos y los progestágenos promueven principalmente efectos inmunosupresores o inmunomoduladores, mientras que los estrógenos mejoran la inmunidad humoral, tanto en hombres como en mujeres. De ahí la diferencia entre sexos, que impacta tanto en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, como la prevalencia de trastornos autoinmunes (Dodd y cols., 2022; Hoffman y cols., 2023; Sciarra y cols., 2023). En este sentido, es bien conocido que la respuesta inmunitaria es diferente entre sexos masculino y femenino, siendo la prevalencia de enfermedades autoinmunes es superior en mujeres (Ngo y cols., 2014). En concreto, la progesterona actúa de forma inmunosupresora favoreciendo un determinado perfil de citocinas (Zwahlen y cols., 2024). Cabe recordar que la mayor parte de progesterona en sangre procede del ovario, en concreto del cuerpo lúteo resultado de la ovulación, siendo la parte que es producida en las glándulas suprarrenales transformada en andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides (Kolatorova y cols., 2022).

Por tanto, el desequilibrio de estrógenos-progesterona a favor de los estrógenos favorecen la inflamación que, a su vez, aumenta los niveles de estos. Este círculo vicioso se da, por ejemplo, en los desórdenes de la ovulación (Marquardt y cols., 2019; Zwahlen y cols., 2024). Asimismo, la presencia crónica en la circulación de citocinas proinflamatorias – la llamada inflamación sistémica de bajo grado – contribuye a la espiral inflamatoria que daña varios tejidos, elevando la resistencia a insulina (Gonzalo-Encabo y cols., 2021). En este contexto, los mediadores proinflamatorios y las citocinas (PGE₂, TNF- α , IL-1, IL-6 y COX-2) desempeñan papeles clave en la producción de estrógenos en el tejido adiposo, a través de la activación de la enzima aromatasa (Bhardwaj y cols., 2019). La inflamación, a su vez, favorece la anovulación. Por ejemplo, el aminoácido homocisteína es un biomarcador inflamatorio asociado con el estrés oxidativo y el daño proteico. Concentraciones altas de homocisteína se asocian con un aumento del 33 % del riesgo de anovulación esporádica (Michels y cols., 2017).

1.3.3. Ciclo hormonal femenino y sistema nervioso

Dado que la reproducción y la supervivencia son necesarias para la vida, los ejes neuroendocrinos HHA y HHO están estrechamente relacionados (Acevedo-Rodriguez y cols., 2018). Los esteroides, como la progesterona y el estrógeno, promueven funciones cerebrales esenciales influyendo en el comportamiento, las emociones y el funcionamiento cognitivo (Le y cols., 2020). Los trastornos específicos vinculados con el ciclo menstrual se desencadenan por efectos aberrantes de las hormonas ováricas en el sistema nervioso central (Barone y cols., 2023; Peters y cols., 2024). Además, también las hormonas sexuales se sintetizan *de novo* en los tejidos neuronales (Rossetti y cols., 2016).

El estradiol y la progesterona tienen efectos opuestos en varios procesos neurofisiológicos, como neurogénesis (Abotalebi y cols., 2021), sinaptogénesis, la mielinización y otros mecanismos importantes de la plasticidad neuronal (Barth y cols., 2015). Consecuentemente, se ha observado que juegan un papel importante en la neuroprotección después de una lesión cerebral (Liu y cols., 2010). En concreto, los estrógenos parecen activar la neurogénesis, mientras que la progesterona baja la inflamación, el estrés oxidativo y el edema; a su vez, su metabolito alopregnenolona, regula el sistema ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Liu y cols., 2010). Además, parecen interactuar con los neurotransmisores serotonina, dopamina, GABA y glutamato (Barth y cols., 2015). Por otro lado, se ha descrito que las hormonas sexuales esteroideas estarían implicadas en el procesamiento emocional y cognitivo de las regiones corticales y subcorticales (Toffoletto y cols., 2014). Así, las fluctuaciones de sus niveles pueden inducir o exacerbar la sintomatología neurológica y psiquiátrica (Handy y cols., 2022). Desde el punto de vista de la fisiología femenina, los niveles de estrógenos y progesterona fluctúan a lo largo del ciclo menstrual y pueden modular los circuitos neuronales implicados en los procesos afectivos y cognitivos (Dubol y cols., 2021). En la menopausia natural o quirúrgica, el agotamiento de estrógenos está potencialmente asociado con el deterioro cognitivo (Weber y cols., 2014). Esta podría ser una explicación a por qué más mujeres que hombres sufren, con mayor gravedad, trastornos neurocognitivos con inicio posmenopáusico, como la enfermedad de Alzheimer (Laws y cols., 2016). De ahí la importancia de incorporar variables de hormonas sexuales en la investigación de la estructura y plasticidad cerebral, dado el sesgo sexual en el estudio del cerebro (Beltz y cols., 2020; Küchenhoff y cols., 2024).

1.4 Impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo hormonal femenino

1.4.1 COVID-19

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por un virus de la familia *Coronaviridae*, el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). En general, los coronavirus son virus de ARN monocatenario, con envoltura y sentido positivo. La membrana viral incluye la proteína de la envoltura, la glicoproteína transmembrana y la glicoproteína de la espiga (Neuman y cols., 2006). Como parte de esta familia, el virus conocido como SARS-CoV-2 ingresa a través del tracto respiratorio a las células humanas a través de la proteína S (proteína espiga o *Spike*) que se une a los receptores celulares de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Stróż y cols., 2024). La inmunidad innata y adaptativa intenta inhibir su desarrollo en las mucosas y evitar la progresión mediante diversos mecanismos, incluyendo la producción de moco, metabolitos antivirales, interferones y otras citocinas, así como de IgA, cuando ya existe inmunidad al virus. Por su parte, el virus puede inhibir estas respuestas de diversas formas, replicándose sin control en el tracto respiratorio y, eventualmente, propagarse y desarrollar una enfermedad sistémica con manifestaciones extrapulmonares (Nasrollahi y cols., 2023). Cabe destacar que la replicación viral daría lugar a una respuesta inmunitaria exagerada caracterizada por una "tormenta de citocinas", subyacente al daño multiorgánico (Stróż y cols., 2024). Se ha descrito que el sexo masculino, la edad avanzada, y el padecimiento de determinadas patologías (obesidad, diabetes, cáncer hematológico, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, cerebrovasculares y renales crónicas) son factores de riesgo estrechamente relacionados con la gravedad y los resultados de la enfermedad COVID-19 (Zhang y cols., 2023).

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía de persona a persona. Así, se ha descrito que después de la enfermedad pueden aparecer secuelas de duración variable, que van desde una semana hasta periodos más prolongados aún por determinar (Nalbandian y cols., 2021). Según Carvajal y colaboradores (2024), entre los posibles mecanismos subyacentes a dichas secuelas se encontrarían:

- 1) daño directo del virus al tejido o células;
- 2) daño celular causado por el sistema inmune al combatir la infección;
- 3) daño directo a los tejidos resultante de una desregulación de la respuesta inmune;
- 4) alteraciones metabólicas producidas por la infección por SARS-CoV-2.

Por último, hay que destacar que existe un amplio espectro de manifestaciones de tipo autoinmune en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (Salle y cols., 2021). Así, una respuesta descontrolada y no regulada del sistema inmune innato podría provocar daño orgánico local y multisistémico (Coutiño-Rodríguez y cols., 2023).

Respecto a las estrategias de prevención, se han desarrollado varias vacunas frente al SARS-CoV-2. Aquellas basadas en la administración de moléculas de ARN mensajero (ARNm) combinadas con una mezcla de lípidos representan las últimas fronteras en términos de innovación tecnológica. Así, las moléculas de ARNm que codifican la proteína S del SARS-CoV-2 se inyectan por vía intramuscular, ingresando a las células en virtud de su encapsulación en nanovesículas lipídicas sintéticas. Posteriormente, las células diana expresan ésta en su membrana plasmática de manera que pueda ser detectada por el sistema inmunológico, que reacciona generando anticuerpos anti-*Spike*. Aunque esta clase de vacunas parece ser la más eficaz frente a la infección y la enfermedad por SARS-CoV-2, su seguridad y eficiencia se ven cuestionadas por varios

factores que incluyen, entre otros la aparición de variantes virales, la falta de estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos adecuados, la incapacidad para proteger la mucosa oral de la infección y la disminución de los anticuerpos (Federico, 2022).

1.4.2 Infección, vacuna y respuesta inmune

1.4.2.1 Breve repaso de la respuesta inmunológica

El sistema inmune tiene dos líneas de defensa: inmunidad innata y adaptativa. Esta clasificación es sólo didáctica, ya que ambos sistemas funcionan de manera integrada. Así, el sistema inmune innato activa el sistema inmune adquirido en respuesta a las infecciones y, por otro lado, el sistema inmune adquirido utiliza los mecanismos efectores de la inmunidad innata (Toche, 2012). La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa. Está integrada por la piel, células fagocíticas y dendríticas, linfocitos citolíticos naturales y complemento. Por su parte, la inmunidad adaptativa, adquirida y específica, consta de mecanismos capaces de reconocer antígenos específicos del agente infeccioso y se activa con los linfocitos B y T. Cada patógeno (o vacuna, en su caso) expresa (o contiene) antígenos que activan el sistema inmunológico innato, seguidos de la maduración de las células B y T en días y/o semanas. Estas establecerán la llamada memoria inmunológica, es decir, la persistencia de anticuerpos neutralizantes y células de memoria, que pueden reactivarse rápidamente tras una reexposición al mismo patógeno o antígeno (Vetter y cols., 2017; Roth y cols., 2021). Se divide en dos tipos: respuesta humoral y respuesta inmune mediada por células (Ruiz-Romero y cols., 2022).

La inmunidad humoral es mediada por linfocitos B, principalmente contra antígenos extracelulares. La unión del antígeno con el linfocito B estimula a este último para que se divida y se diferencie, dando origen a una gran cantidad de células plasmáticas y células poseedoras de la llamada memoria antigénica. Las células plasmáticas sintetizan

y secretan anticuerpos. Por otro lado, la inmunidad celular está mediada fundamentalmente por linfocitos T y constituye el principal mecanismo de defensa contra antígenos intracelulares (virus y algunas bacterias), promoviendo la destrucción de fagocitos o eliminando células infectadas. Estos se dividen en dos subpoblaciones: linfocitos T citotóxicos (Tc, CD8⁺), que eliminan células infectadas y tumorales, y los linfocitos T helper (Th, CD4⁺). A su vez, encontramos distintos subtipos de Th con diferentes funciones en el sistema inmunológico (Barañao, 2009; Lamceva y cols., 2023; Rogozynski y cols., 2024):

- Th1, que producen citocinas y promueven respuestas celulares, impulsando mecanismos citotóxicos (como la activación de macrófagos y la acidificación de lisosomas).
- Th2, que influyen en la diferenciación de los linfocitos B favoreciendo la respuesta humoral, la desgranulación de los eosinófilos y suprimiendo las respuestas celulares.
- Th17, los cuales producen principalmente una citoquina que es la interleuquina 17 (IL-17), que protege contra determinadas infecciones bacterianas y respuestas patógenas de ciertas enfermedades autoinmunes.

Por último, mencionar a los linfocitos T reguladores (Treg), que bloquean la activación y el funcionamiento de otros linfocitos (Sette y Crotty, 2021).

1.4.2.2 Diferencia entre sexos en la respuesta inmunológica

Como se ha comentado anteriormente, es bien conocido que en el sexo femenino existe una respuesta inmunológica más fuerte a la infección, inflamación o vacunación debido a una mayor producción de anticuerpos (Dragin y cols., 2017). De este modo, se desarrollan respuestas inmunes innatas y adaptativas superiores a las del sexo masculino,

lo que proporciona una ventaja de supervivencia a las enfermedades infecciosas, pero también una probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar autoinmunidad (Kronzer y cols., 2020; Keestra y cols., 2021). Históricamente, las enfermedades en general, y los procesos autoinmunes en particular, se han estudiado en modelos masculinos, de modo que los estudios de inmunología, con frecuencia, no exploran las diferencias sexuales (Beery y cols., 2011; Xing y cols., 2022). Aunque los linfocitos T y B autorreactivos han sido tradicionalmente el foco en la enfermedad autoinmune, varias líneas de evidencia han sugerido un vínculo causal entre el desarrollo de enfermedades autoinmunes y la inmunidad innata, como los monocitos y macrófagos (Ma y cols., 2019).

Tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular pueden verse potenciadas por los estrógenos, cuyas acciones predominan en la deficiencia de testosterona. En cambio, los andrógenos tienen efectos inmunosupresores (Koçar y cols., 2000; Wilkinson y cols., 2022). Los estrógenos inhiben la producción de citocinas proinflamatorias Th1, como IL-12, TNF- α e IFN- γ , mientras que estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias Th2, como IL-10, IL-4 y TGF- β . Esto puede explicar por qué el estrógeno suprime y potencia las enfermedades mediadas por Th1 y Th2, respectivamente (Salem, 2004). Por otro lado, la progesterona, así como los glucocorticoides, inhiben directamente el desarrollo de la inmunidad Th1 (Miyaura y cols., 2002). Varios estudios han demostrado el efecto supresor general de la progesterona sobre las células inmunes innatas (Shepherd y cols., 2021).

Desde la aparición del primer brote de COVID-19, se ha observado una gran heterogeneidad entre personas en las manifestaciones clínicas de la enfermedad: con respecto a los síntomas (manifestaciones respiratorias y/o extrarrespiratorias) y con respecto a los grados de gravedad (desde muy graves a muy leves) (Guan y cols., 2020).

La mayoría de los pacientes que se han recuperado de la enfermedad recuperan su estado de salud inicial, sin embargo, en algunas personas, los síntomas persisten dando lugar al fenómeno que se ha denominado COVID prolongado o persistente (conocido en inglés como *long COVID*) definido por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) como la persistencia de los síntomas durante más de 4 semanas después del inicio de la fase aguda de la enfermedad COVID-19 (Bielecka-Dabrowa y cols., 2024).

Diversos estudios han identificado diferencias entre sexos en la respuesta inmunitaria producida tanto por la infección por el virus SARS-CoV-2, como por la vacuna (Pradhan y cols., 2020; Ho y cols., 2022). En concreto, se ha observado que la forma grave de COVID-19 es más frecuente en el sexo masculino (Ho y cols., 2022). En este sentido, se ha observado un menor riesgo de infección por COVID-19 entre los pacientes con cáncer de próstata que estaban en terapia de privación de andrógenos, en comparación con aquellos que no estaban en esta situación (Montopoli y cols., 2020). Por otro lado, el COVID persistente (conocido en inglés como *long COVID*) tiene una prevalencia más alta en mujeres (Bielecka-Dabrow y cols., 2024), especialmente aquellas con edades entre los 40-50 años (Perumal y cols., 2023). Se trata de una enfermedad multisistémica que abarca encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, disautonomía, impactos en múltiples sistemas orgánicos y anomalías vasculares y de coagulación (Davis y cols., 2023) (Figura 5).

los efectos de la COVID-19, como del COVID persistente (Freitas y cols., 2021; Parry y cols., 2023; Elumalai y cols., 2024).

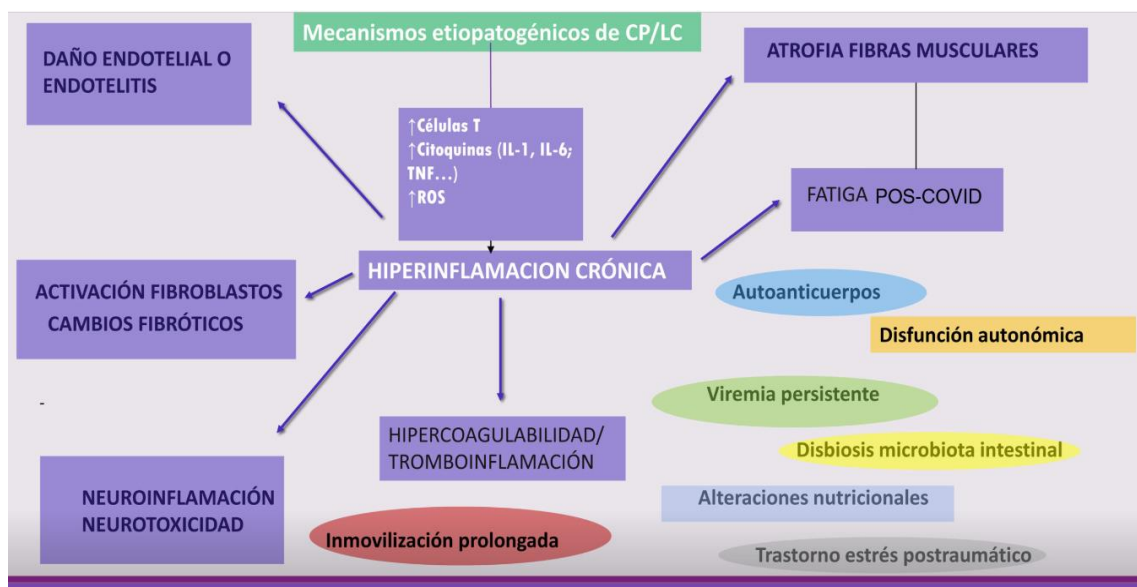


Figura 6. Mecanismos etiopatogénicos de COVID-19 persistente. Tomado de López-Sampalo y cols., (2022).

Por otro lado, la evidencia señala que las vacunas frente al virus SARS-CoV-2 no solo tienen efectos positivos, sino también negativos, es decir, efectos secundarios que pueden ser leves, moderados o graves (incluso fatales), pudiendo afectar a cualquier órgano o tejido. Entre estos, se encuentran la miocarditis, pericarditis, crisis hipertensivas y otros eventos cardiovasculares graves, así como reacciones neurológicas, dermatológicas y autoinmunes (Bellavite y cols., 2023). Parece ser que el órgano más comúnmente afectado es el sistema nervioso. Se han atribuido varios trastornos nerviosos, tanto centrales como periféricos, a las vacunas frente al SARS-CoV-2, pero la relación causal a menudo sigue sin demostrarse (Finsterer, 2023). Cabe especial mención al llamado síndrome de vacunación post-aguda, que comparte características con el síndrome post-agudo de COVID-19, pudiendo producir síndromes de disautonomía multisistémica complejos, como la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica,

el síndrome de taquicardia postural, fibromialgia, la neuropatía de fibras pequeñas y el síndrome de activación de mastocitos (Scholkmann y cols., 2023; Mundorf y cols., 2024). La similitud entre ambos procesos (síndrome de vacunación post-aguda y el síndrome post-agudo de COVID-19) se cree que se debe a mecanismos patogénicos comunes (Mundorf y cols., 2024). Las personas con síndrome de vacunación post-aguda presentan marcadores de activación plaquetaria y producción de citocinas proinflamatorias, que pueden estar impulsados por la persistencia de la proteína S1 del coronavirus en monocitos intermedios y no clásicos (Patterson y cols., 2021; 2022.) Las vías de inmunización y los mecanismos moleculares a través de los cuales la proteína *Spike*, ya sea del SARS-CoV-2 o codificada por las vacunas basadas en ARNm, interfiere con el sistema renina-angiotensina gobernado por ACE2, alterando así la homeostasis de la circulación y del sistema cardiovascular (Bellavite y cols., 2023).

Además, la vacunación repetida y la confrontación con nuevas variantes de antígenos puede generar el fenómeno de memoria inmunitaria denominado “pecado antigénico original”, que da lugar a respuestas menos eficientes en comparación con la variante del antígeno original (Aguilar-Bretones y cols., 2023). De hecho, la impronta inmunitaria frente a la proteína S inhibe parcialmente la respuesta contra la proteína N de la nucleocápside debido a este fenómeno (Delgado y cols., 2022). Se ha sugerido que la producción excesiva de proteína S inducida por la vacuna frente al virus SARS-CoV-2 es un determinante de su toxicidad, siendo detectada hasta varios meses después de la vacunación, por ejemplo, en biopsias endomiocárdicas de pacientes con miocarditis, en monocitos circulantes de pacientes con secuelas post-agudas, así como en los queratinocitos vesiculares y en las células endoteliales de la dermis de un paciente con lesiones cutáneas persistentes debido a la reactivación del virus de la varicela zóster (Cosentino y cols., 2022).

1.4.3. Otros factores influyentes en las alteraciones del ciclo hormonal femenino

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el ciclo menstrual está estrechamente regulado por vías inmunitarias y endocrinas. Por tanto, es lógico deducir que se pueda producir una desregulación del mismo, derivada de la aparición de fenómenos inmunológicos, como sucede con la vacunación frente al SARS-CoV-2. Así, las complejidades de las distintas vías de señalización implicadas en el ciclo menstrual pueden verse afectadas tanto por estímulos internos, como externos (Rahimi y cols., 2023).

Estudios previos han señalado que, tanto las infecciones virales como las vacunas (por ejemplo, la vacuna frente al virus del papiloma humano), pueden alterar el ciclo menstrual (Alvergne y cols., 2022). En este sentido, existe evidencia de que tanto la infección por el virus SARS-CoV-2 como la vacunación podrían afectar el ciclo menstrual (Taşkaldıran y cols., 2022). Tal y como señalan Licona-Menéndez y cols. (2024), la vacunación COVID-19 no solo lo alteraría, sino que la acumulación de las distintas dosis podría potenciar este efecto. En esta línea, un estudio prospectivo que tuvo como objetivo evaluar el impacto de la vacuna de refuerzo en las características del ciclo menstrual de adolescentes de 13-20 años, observó ciclos más cortos en comparación con aquellas que no la recibieron (Payne y cols., 2024).

Por último, el estrés, ya sea físico, psicológico o social, podría desempeñar un papel importante en dicha alteración, la cual podría ser debilitante para una mujer (Minakshi y cols., 2022). De hecho, las medidas de confinamiento impuestas durante la pandemia pudieron ser causantes de ansiedad/estrés, trastornos del sueño, cambios nutricionales, aumento de peso, etc. entre las mujeres, y generar disfunción del eje

hipotálamo-hipofisario-gonadal, con disfunción ovulatoria resultante (Vigil y cols., 2022).

Ya existía evidencia de que las infecciones virales y vacunas como la del virus del papiloma humano, pueden alterar el ciclo menstrual (Alvergne y cols., 2022). Asimismo, existe evidencia de que tanto la infección por el virus SARS-CoV-2 como la vacunación podrían afectar el ciclo menstrual (Taşkaldıran y cols., 2022). Tal y como señalan Licon-Menéndez y cols. (2024), la vacunación COVID-19 no solo lo alteraría, sino que la acumulación de las distintas dosis podría potenciar este efecto. En esta línea, un estudio prospectivo que tuvo como objetivo evaluar el impacto de la vacuna de refuerzo en las características del ciclo menstrual de adolescentes de 13-20 años, observó ciclos más cortos en comparación con aquellas que no la recibieron (Payne y cols., 2024).

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

La pandemia causada por el coronavirus tipo 2, el SARS-CoV-2, responsable del síndrome respiratorio agudo severo, que comenzó en el mes de diciembre del año 2019 en Wuhan, China, causó millones de infectados y muertes, lo que llevó a un aumento de investigaciones en distintos campos científicos para frenar el avance de la pandemia y reducir las tasas de morbilidad y mortalidad ocasionadas por este virus. En cambio, se ha prestado poca atención en el impacto de la pandemia COVID-19 en la salud femenina en general, y el ciclo menstrual en particular, lo que viene a perpetuar la visión androcentrista en la Medicina moderna. A pesar de la evidencia científica que apunta a la aparición de alteraciones menstruales como resultado tanto de la infección como de la vacunación, aún no se han dilucidado completamente los mecanismos fisiopatológicos y factores influyentes. De ahí que se haga necesario profundizar en la investigación sobre este evento inesperado experimentado por mujeres de todo el mundo.

2.2. Objetivo General

La presente Tesis tiene como objetivo general analizar el impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual femenino, independientemente del estado reproductivo.

2.3. Objetivos específicos

Para la consecución de dicho objetivo principal, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar la ocurrencia de las alteraciones relacionadas con el ciclo menstrual como consecuencia tanto de la infección por el virus SARS-CoV-2 como de la vacunación.
2. Describir las características de dichas alteraciones, tanto en mujeres menstruantes como no menstruantes, en el momento de la infección o de la vacunación.
3. Determinar los factores de salud que podrán asociarse a la ocurrencia de estas alteraciones en ambas subpoblaciones.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Selección de las participantes

Para realizar el análisis del impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual, se hizo un estudio transversal observacional con la participación de un total de 17.512 mujeres. El reclutamiento se realizó mediante el método “boca a boca” a través de las redes sociales y otros canales, como mensajería a través de móviles. Como criterios de inclusión para este subgrupo se estableció que fueran mujeres:

- con al menos una dosis de la vacuna COVID-19.
- con más de 18 años de edad.

Para realizar el estudio se respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores para estudios en humanos en la ley 14/2007 de investigaciones biomédicas, en el convenio del Consejo de Europa relativos a los derechos humanos y biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos y cumpliéndose todos los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética del Real Decreto 53/2013 de 1 de Febrero (Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, sobre protección de las personas físicas con respecto al tratamiento de datos personales). Previamente a su realización, se solicitó la evaluación por parte del Comité de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura en relación con proyectos de investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos, obteniéndose su aprobación (18/2021).

3.2 Diseño experimental

La recogida de las variables cualitativas se hizo a través de una encuesta *online* (Microsoft Corporation, Washington, Microsoft Forms[®], USA) diseñada para la consecución de los objetivos descritos y de unos 10-15 minutos de duración. Además de las preguntas, inicialmente se mostraba la información legal, incluyendo el consentimiento informado a firmar para participar en el estudio. Cabe mencionar que sólo aquellas participantes que aceptaron ser contactados por el grupo de investigación por correo electrónico para la recopilación de datos adicionales, dieron este consentimiento.

El diseño de la encuesta se basó en un estudio previo similar que se realizó en la Universidad de Illinois en Champaign, Estados Unidos (Lee y cols., 2022), constando de un total de 55 preguntas (Anexo I), tanto abiertas, como preguntas de selección de una sola opción sobre el tema central de la investigación. Se realizaron algunas modificaciones para adaptarlo al contexto nacional, incluyendo los dos anticonceptivos más utilizados en España, como son los anticonceptivos hormonales combinados y los DIU no hormonales. Su cumplimentación se realizaba entre 20-25 minutos. Se lanzó a inicios del mes de diciembre del año 2021 y se mantuvo abierta durante 15 días. La buena acogida que tuvo en las redes sociales permitió llegar una gran muestra experimental. Para obtener evidencia científica y analizar el impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual, se registraron diferentes variables de interés, incluyendo aquellas relacionadas con:

- Antropométricas y sociodemográficas (edad, talla, peso y lugar de residencia).
- Sobre el ciclo menstrual (tipo de sangrado, duración...).

- Vacunación COVID-19 (número total de dosis recibidas, tipo de vacuna y fecha).
- Infección de COVID-19 (diagnóstico, fecha, si hubo necesidad de hospitalización, duración y tipo de alteraciones en el ciclo menstrual tras la infección).
- Impacto de la vacuna COVID-19 en el ciclo menstrual (alteraciones tras la vacuna, duración de las alteraciones, otros efectos secundarios, etc.).
- Antecedentes ginecológicos y obstétricos (edad de la menarquia, patologías ginecológicas, uso de anticonceptivos hormonales, embarazos...).
- Salud general (presencia de otras patologías asociadas, como enfermedades autoinmunes, asma, alergia, entre otras).

La presente Tesis Doctoral se centra en las variables que dan información sobre el impacto de la vacunación y de la enfermedad por SARS-CoV-2 en el ciclo menstrual en mujeres, incluyendo subgrupos como el de mujeres con amenorrea.

3.3 Análisis Estadístico

Las participantes del estudio fueron categorizadas en dos subgrupos, en función de la presencia o ausencia de alteraciones en el ciclo menstrual posteriores a la infección por SARS-CoV-2 o a la vacunación. La normalidad de los datos ha sido evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Respecto a las variables cuantitativas, los valores han sido expresados como media y rango intercuartílico. Por su parte, se expresaron las variables cualitativas como número de participantes y frecuencia (%); cabe mencionar que, además, estas últimas fueron categorizadas para facilitar su procesamiento y comprensión. Las pruebas Chi-cuadrado para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas fueron empleadas para analizar las diferencias

significativas entre subgrupos. Asimismo, se aplicó la prueba de Mc Nemar mid-p con el fin de detectar diferencias existentes entre dosis de la vacuna en la ocurrencia de alteraciones menstruales. Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística bivariante, incluyendo en el modelo todas aquellas variables que hubieran resultado significativamente diferentes entre grupos con anterioridad. El objetivo era identificar posibles asociaciones entre la ocurrencia de alteraciones menstruales (variable dependiente) y determinadas características sociodemográficas y de salud (variables independientes). Así, los resultados se presentaron como *odds ratios* ajustados (ORAs) con intervalos de confianza (IC) del 95%. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics (versión 25.0, Nueva York, EE.UU).

IV. RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La presente Tesis Doctoral está respaldada por una serie de artículos publicados en revistas científicas de prestigio internacional. Estos trabajos abordan aspectos clave para comprender el impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual femenino, independientemente del estado reproductivo, analizando el papel que juegan ciertos factores sociodemográficos y de salud en la ocurrencia de alteraciones menstruales derivadas tanto de la infección por el virus SARS-CoV-2, como de la vacunación.

4.1. Publicaciones en revistas internacionales

A continuación, se detallan los artículos publicados que forman parte de esta tesis:

Artículo 1. *COVID-19 and menstrual related disturbances: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women.*

Autores: González M, Al-Adib M, Rodríguez AB, Carrasco C

* (González M y Al Adib M han contribuido por igual a este trabajo y comparten la autoría principal).

Revista: Frontiers in Global Women's Health, July 2024, 5:1393765.

DOI: 10.3389/fgwh.2024.1393765.

Palabras clave: *COVID-19, menstruation disturbances, amenorrhea, perimenopause, menorrhagia, women*

Resumen de los resultados: El análisis de los datos reveló que el 38,8 % de las mujeres con amenorrea secundaria por distintas causas en el momento de la infección experimentó alteraciones relacionadas con la menstruación tras padecer COVID-19. Entre ellas, el sangrado vaginal inesperado (20,8 %) fue el evento más común, seguido del manchado (11,1 %). Otros cambios notificados estuvieron relacionados con la

duración (más corta en el 12,5 % de los casos) y el flujo (más abundante en el 30,3 %) del sangrado menstrual en comparación con su experiencia previa. El análisis de regresión reveló que ser una mujer en la perimenopausia y haber tenido un diagnóstico previo de menorragia podrían ser factores asociados a dichas alteraciones.

Aporte personal al artículo: la autora de la presente Tesis Doctoral ha participado activamente en la conceptualización y metodología del estudio, así como en la redacción del manuscrito (revisión y edición).

Artículo 2. *Factors associated with menstrual-related disturbances following SARS-CoV-2 vaccination: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women.*

Autores: González M, Al-Adib M, Rodríguez AB, Carrasco C.

* (*González M y Al Adib M han contribuido por igual a este trabajo y comparten la autoría principal*).

Revista: Women & health, January 2025, 65(2), 167–181.

DOI: 10.1080/03630242.2025.2451360.

Palabras clave: *SARS-CoV-2 vaccine; COVID-19; reproductive health; contraception; perimenopause; adverse effects.*

Resumen de los resultados: Los datos mostraron que, en comparación con la primera dosis de la vacuna frente al coronavirus SARS-CoV-2, un porcentaje significativamente mayor de mujeres con amenorrea secundaria por distintas causas en el momento de la vacunación experimentó alteraciones relacionadas con la menstruación después de recibir la segunda dosis (dosis 1: 38,5 %; dosis 2: 44,8 %). Entre estas alteraciones, destacan las relacionadas con la duración y el flujo, que fueron de larga

duración en aproximadamente el 17-20 % de los casos. Entre los factores interindividuales que parecen influir en este evento inesperado tras recibir la primera dosis, aparecen el peso, la perimenopausia, los diagnósticos preexistentes de afecciones reumáticas o articulares no autoinmunes, el uso de anticonceptivos hormonales, la presencia de otros efectos secundarios de la vacuna, como dolor en el brazo, y el número de embarazos previos. En el caso de la segunda dosis, estos factores podrían incluir la presencia de alteraciones relacionadas con la menstruación tras recibir la primera dosis, así como el uso de anticonceptivos hormonales y la perimenopausia.

Aporte personal al artículo: la autora de la presente Tesis Doctoral ha participado activamente en la conceptualización y metodología del estudio, así como en la redacción del manuscrito (revisión y edición).

Artículo 3. Characteristics and health factors influencing menstrual changes after COVID-19 vaccination: a Spanish retrospective observational study in currently menstruating women.

Autores: Al-Adib M, Rodríguez AB, Carrasco C.

Revista: Women's Health, December 2025, 21, 1–15.

DOI: 10.1177/17455057251406958.

Palabras clave: *SARS-CoV-2 vaccine, COVID-19, reproductive health, pregnancy, endometriosis, contraception, adverse effects.*

Resumen de los resultados: El análisis de los datos pertenecientes a la muestra de mujeres menstruantes en el momento de la vacunación COVID-19 mostraron que, entre el 45,0-50,9 % de las participantes habían experimentado cambios menstruales,

mayoritariamente transitorios, tras recibir las dos dosis de la vacuna contra el virus SARS-CoV-2, como manchado intermenstrual (41,6 %-49,0 %), periodos más largos (26,5 %-29,5 %) y/o flujo más abundante (28,7 %-31,6 %). El análisis de regresión logística binaria mostró que, según la dosis recibida, algunos de los factores interindividuales que podrían estar involucrados en este evento inesperado son la edad, flujo menstrual abundante, uso de métodos anticonceptivos a corto-medio plazo, número de embarazos previos, diagnósticos previos de determinadas afecciones clínicas, incluida la endometriosis. y haber experimentado otros efectos adversos de la vacuna.

Aporte personal al artículo: la autora de la presente Tesis Doctoral ha participado activamente en la conceptualización y metodología del estudio, así como en la redacción del manuscrito (revisión y edición).

**4.1.1. COVID-19 y trastornos menstruales: un estudio
observacional retrospectivo español en mujeres no
menstruantes**



OPEN ACCESS

EDITED BY

Apurvakumar Pandya,
Indian Institute of Public Health Gandhinagar
(IIPHG), India

REVIEWED BY

Amirreza Keyvanfar,
Shahid Beheshti University of Medical
Sciences, Iran
Ghadeer Khan,
National Guard Hospital, Saudi Arabia

*CORRESPONDENCE

Cristina Carrasco
✉ ccarom@unex.es

†These authors have contributed equally to
this work and share first authorship

RECEIVED 29 February 2024

ACCEPTED 16 July 2024

PUBLISHED 30 July 2024

CITATION

González M, Al-Adib M, Rodríguez AB and
Carrasco C (2024) COVID-19 and menstrual-
related disturbances: a Spanish retrospective
observational study in formerly menstruating
women.
Front. Glob. Womens Health 5:1393765.
doi: 10.3389/fgwh.2024.1393765

COPYRIGHT

© 2024 González, Al-Adib, Rodríguez and
Carrasco. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

COVID-19 and menstrual-related disturbances: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women

María González^{1†}, Miriam Al-Adib^{1,2†}, Ana B. Rodríguez¹ and
Cristina Carrasco^{1*}

¹Grupo de investigación Neuroinmunofisiología y Crononutrición, Departamento de Fisiología, Universidad de Extremadura, Badajoz, Spain, ²Obstetrics & Gynecology Clinics "Miriam Gine", Badajoz, Spain

Introduction: Four years after the start of the pandemic, there is limited evidence on the impact of COVID-19 on the women's health regardless of their reproductive status.

Objective: The aim was to analyze the prevalence and associated factors of menstrual-related disturbances in formerly menstruating women following SARS-CoV-2 infection.

Study design: A retrospective observational study of adult women in Spain was conducted during the month of December 2021 using an online survey ($N = 17,512$). The present analysis includes a subpopulation of SARS-CoV-2-infected and formerly menstruating women ($n = 72$). The collected data included general characteristics, medical history, and specific information on COVID-19. Chi-square and Mann-Whitney U -tests were performed. Bivariate logistic regression analysis was then performed to investigate possible associations between the occurrence of menstrual-related disturbances after SARS-CoV-2 infection.

Results: 38.8% of participants experienced menstrual-related disturbances following COVID-19. Among these, unexpected vaginal bleeding (20.8%) was the most common event, followed by spotting (11.1%) (Table 1). Other reported changes were in the length (shorter = 12.5%) and flow (heavier = 30.3%) of menstrual bleeding in comparison to their previous experience. Regression analysis revealed that being a perimenopausal woman [adjusted odds ratio (AOR) 4.721, CI 95%, 1.022–21.796, $p = 0.047$] and having a previous diagnosis of menorrhagia (AOR 5.824 CI 95%, 1.521–22.310, $p = 0.010$) were factors associated with the event.

Conclusion: These findings could help health professionals provide their patients with up-to-date scientific information to empower them to actively manage their reproductive health, especially in societies where menstrual health is still taboo.

KEYWORDS

COVID-19, menstruation disturbances, amenorrhea, perimenopause, menorrhagia, women

1 Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been reported to trigger multisystem complications (1, 2). This is due to the ubiquitous expression of the membrane protein angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (2, 3) and other co-receptors (4), for example in the ovaries, independent of age and ovarian reserve (5). ACE2 has a significant role in the different phases of the menstrual cycle through angiotensin-(1–7) (6, 7). Changes in this molecular pathway and other neuroendocrine axes

due to COVID-19 may result in menstrual cycle irregularities (4, 8) as well as the corresponding immune response (8). Thus, it would be expected that SARS-CoV-2 could temporarily or even permanently impair female fertility. Unfortunately, our knowledge of the basic uterine and menstrual physiology is insufficient to understand more complex processes of this kind.

Previous studies have linked viral infections to changes in women's reproductive health (9–11). However, there are conflicting results regarding SARS-CoV-2 infection in menstruating women (12–14). In addition, the prevalence of menstrual-related disturbances following COVID-19 (MRD-COVID19) in formerly menstruating women (FMW)—that is, those who were not menstruating at the time of infection for various reasons—remains unknown. The medical term for this is “secondary amenorrhea”. It is characterized by missing three menstrual periods in a row or not having periods for at least 6 months after menstruating normally. Common causes include pregnancy, breastfeeding, menopause, the use of contraceptives, and gynecological conditions (15, 16), most of which are exclusion criteria in similar studies. For this reason, the aim was to analyze the health factors that might be associated with the occurrence of MRD-COVID19 in FMW at the time of infection.

2 Method

2.1 Experimental design

A retrospective observational study was conducted among adult Spanish women using an online survey (Microsoft Forms[®], Microsoft Corporation, Washington, USA). The study was conducted in

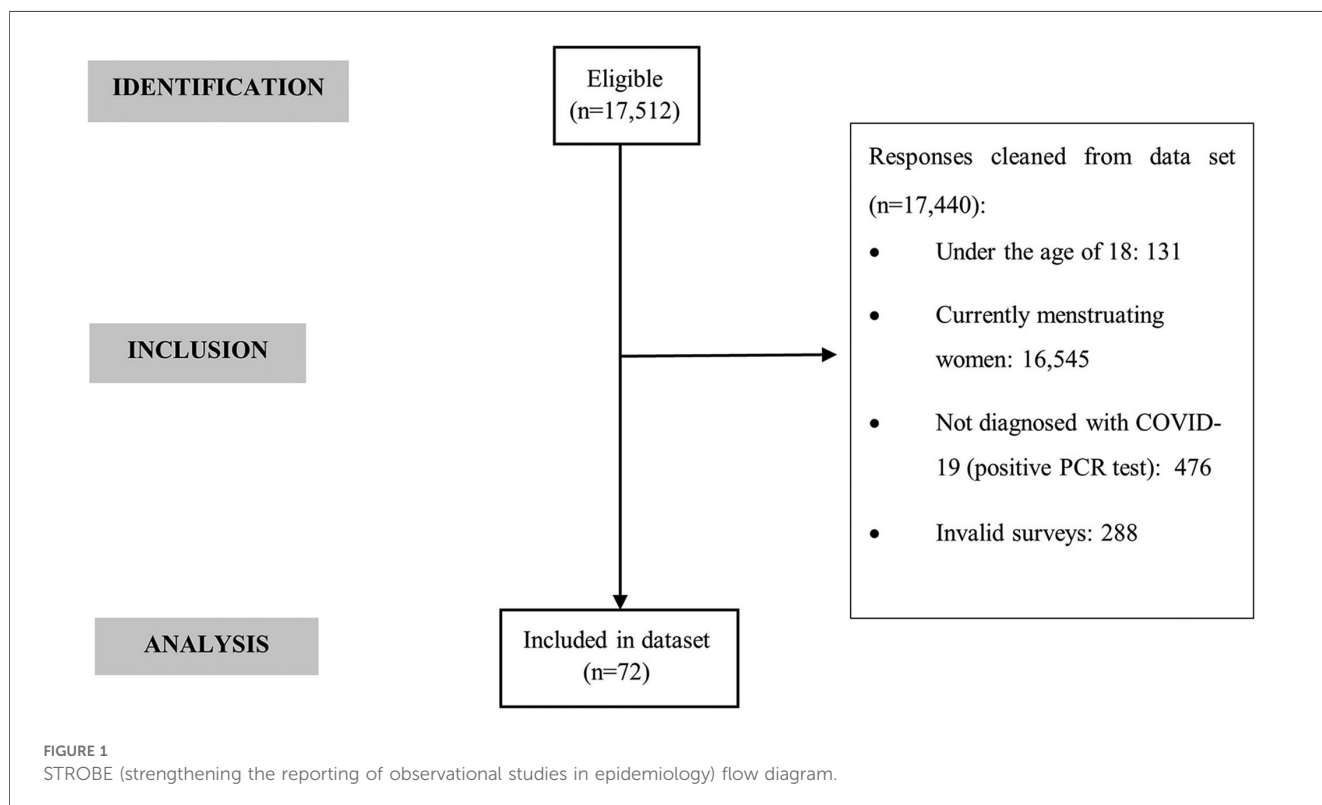
accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of University of Extremadura (ref. 180/2021).

2.2 Recruitment, data collection and participants

The online survey was published in Spain in December 2021 through social networks, using the snowball method. Informed consent was only obtained from those who agreed to be contacted by the research group by email for additional data collection. A total of 17,512 women were recruited within 15 days, regardless of their menstrual status. These results describe a subgroup analysis ($n = 72$ FMW, Figure 1) of this larger study; thus, the inclusion criteria were women: (i) over 18 years of age, (ii) with secondary amenorrhea of any cause prior to COVID-19 diagnosis, and (iii) with a diagnosis of COVID-19 (positive PCR test). The research sample excluded women who were currently menstruating at the time of infection or had not been diagnosed with the disease. The minimum representative sample size of the total population of Spanish women of reproductive age ($N = 8,431,595$) was calculated, considering an estimated prevalence of secondary amenorrhea of 4.0% (17). The following parameters were considered: statistical power 80.0%, $\alpha = 0.5$ and effect size 1. This resulted in a sample size of 60 formerly menstruating women.

2.3 Survey information

A customized questionnaire was designed based on the survey conducted by Lee et al. (18) in April 2021. It consisted of 56



multiple-choice and text-entry questions divided into 6 sections. Participants were asked about (1) the general characteristics of their menstrual cycles—or its absence and the cause —, (2) SARS-CoV-2 infection, (3) COVID-19 vaccine, (4) menstrual experiences both after the SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in comparison with the expected period symptoms —e.g., shorter/longer/same, heavier/lighter/same...—, (5) other menstrual changes—e.g., spotting, breast pain, hot flashes, premenstrual syndrome and abnormal bleeding —, (6) time between infection/vaccine and menstrual changes, (7) duration of the menstrual changes, (8) adverse events from each dose of the vaccine, (9) reproductive history, (10) medical history, and (11) demographics. The survey took 20–25 min to complete.

2.4 Statistical analysis

Participants were categorized according to the occurrence (MRD subgroup) or non-occurrence (n-MRD subgroup) of MRD-COVID19. Values were expressed as median and interquartile range, and as number of participants and frequency (%) for qualitative and quantitative variables, respectively. Chi-square and Mann-Whitney *U*-tests were performed. Bivariate logistic regression analysis was then performed. Results were presented as adjusted odds ratios (AORs) with 95% confidence intervals (CI). The above analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS v.25, IBM, New York, USA) for Windows. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

3 Results

56.9% of the FMW [$N = 72$, median age 40.0 (33.0–51.8) years] had normal weight (median BMI value 24.0 (21.6–27.8)), 19.4% had autoimmune diseases, and 27.1% had other clinical conditions. The most common cause of secondary amenorrhea in the study population was contraceptive use (31.9%), followed by postmenopause (22.2%). A total of 52.8% reported having been diagnosed with a gynecological disease, mainly menorrhagia (19.4%) (Supplementary Material S1).

38.8% of participants experienced MRD-COVID19. Among these, unexpected vaginal bleeding (20.8%) was the most common, followed by spotting (11.1%) (Table 1). Other reported changes were in the length (shorter = 12.5%) and flow (heavier = 30.3%) of menstrual bleeding in comparison to their previous experience. When asked about the time between the SARS-CoV-2 infection and the onset of menstrual bleeding, a 20.8% of the FMW answered “more than 14 days”; in 53.3% of cases, it was unexpected compared to the expected period date. Additionally, 27.8% reported that these symptoms had lasted “to date.”

Comparative analysis (Table 2) showed significant differences between subgroups with respect to factors such as perimenopause, menorrhagia, and pandemic waves. Binary logistic regression (Table 3) confirmed that being a perimenopausal woman (AOR 4.721, CI 95%, 1.022–21.796, $p = 0.047$) and having a previous

TABLE 1 COVID-19 and the occurrence of MRD in the study population (formerly menstruating women, $N = 72$).

Variable	Category	Total ($N = 72$)
Date of COVID-19 diagnosis (pandemic waves)	1st- 2nd waves	38 (52.8)
	3rd- 5th waves	34 (47.2)
Hospitalization	Yes	2 (2.8)
	No	70 (97.2)
Types of MRD-COVID19	Unexpected vaginal bleeding	15 (20.8)
	Spotting	8 (11.1)
	Shorter/longer menstrual cycle	4 (5.6)
	None	45 (62.5)
Length of menstrual bleeding	Shorter	9 (12.5)
	Unchanged	16 (22.2)
	Longer	8 (11.1)
Flow of menstrual bleeding	Not applicable	39 (54.2)
	Lighter	7 (21.2)
	Unchanged	16 (48.5)
	Heavier	10 (30.3)
Time between SARS-CoV-2 infection and period/abnormal bleeding	I was menstruating when I got infected	1 (1.4)
	After 1–14 days	14 (19.4)
	After more than 14 days	15 (20.8)
	Not applicable	42 (58.3)
Coincidence with period date	Yes	9 (30.0)
	No	16 (53.3)
	Not applicable	5 (16.7)
Premenstrual syndrome		
	N° symptoms	
	2 or more symptoms	14 (56.0)
	None	6 (24.0)
Types	Fluid retention	2 (8.0)
	Pain	1 (4.0)
	Other	2 (2.8)
Duration of MRD-COVID19	1–6 months	11 (15.4)
	6–12 months	3 (4.2)
	To date	20 (27.8)
	Not applicable	38 (52.8)

Values are expressed as: n (%).

BMI, body mass index; IUD, intrauterine device; MRD-COVID19, menstrual-related disturbances following COVID-19.

diagnosis of menorrhagia (AOR 5.824 CI 95%, 1.521–22.310, $p = 0.010$) were associated with MRD-COVID19 in FMW.

4 Discussion

Although it is now well established that COVID-19 exhibits sex differences due to several biological factors, very few studies have analyzed the impact of this disease on the female reproductive system during the different stages of a woman's life. Based on the limited scientific evidence available, menstrual changes might affect 16%–25% of women of childbearing age infected with SARS-CoV-2 (12, 19, 20). The most commonly reported disturbances are worsened premenstrual syndrome, irregular and infrequent menstruation (20), and decreased menstrual volume (12, 19). In addition, other authors have reported a high

TABLE 2 Differences in the study variables according to the occurrence or not of MRD-COVID19 in the study population (formerly menstruating women, N = 72).

Variable		Category	Subgroup		χ^2	p-value
			nMRD-COVID19 (n = 44)	MRD-COVID19 (n = 28)		
Age (years) ^a		–	37.5 (33.0–53.5)	44.0 (31.5–50.8)	–	0.954
BMI ^{a,b}		–	24.1 (21.8–27.4)	23.9 (22.2–28.5)	–	0.768
		Underweight	3 (6.8)	2 (7.1)	2.290	0.683
		Normal weight	27 (61.4)	14 (50.0)		
		Pre-obesity/overweight	6 (13.6)	7 (25.0)		
		Obesity	8 (18.2)	5 (17.9)		
Medical history ^b						
Autoimmune diseases	Diagnosis	Yes	9 (20.5)	5 (17.9)	0.074	0.786
		No	35 (79.5)	23 (82.1)		
Other clinical conditions	Diagnosis	Yes	13 (29.5)	6 (21.4)	0.346	0.557
		No	31 (70.5)	20 (71.4)		
Allergies		–	31 (70.5)	13 (29.5)	2.114	0.146
Gynaecological history ^{a,b}						
Age 1st menstruation		–	13.0 (12.0–14.0)	13.0 (12.0–13.0)	–	0.921
Contraceptives	Time of use	<10 years	12 (27.3)	11 (39.3)	1.810	0.405
		>10 years	3 (6.8)	3 (10.7)		
	Types	None	29 (65.9)	14 (50.0)	2.511	0.285
		Hormonal	11 (25.0)	12 (42.9)		
		IUD (nonhormonal)	4 (9.1)	2 (7.1)		
Reproduction	Have you ever been pregnant?	Yes	27 (61.4)	17 (60.7)	0.003	0.956
		No	17 (38.6)	11 (39.3)		
	N° pregnancies	0–2	37 (84.1)	23 (82.1)	0.047	0.290
		> 2	7 (15.9)	5 (17.9)		
	N° children	0–2	40 (90.9)	28 (100.0)	2.695	0.101
		> 2	4 (9.1)	0 (0.0)		
2° amenorrhea	Causes	Perimenopause	3 (6.8)	8 (28.6)*	6.809	0.033
		Postmenopause	12 (27.3)	4 (14.3)		
		Other	29 (65.9)	16 (57.1)		
Diseases	Types	Endometriosis	3 (6.8)	5 (17.9)	2.111	0.146
		Fibroids	2 (4.5)	2 (7.1)	0.220	0.639
		Other	5 (11.4)	3 (10.7)	0.007	0.932
		Menorrhagia	4 (5.6)	10 (35.7)*	7.743	0.005
		PCOS	8 (18.2)	5 (17.9)	0.001	0.972
COVID-19						
Date of COVID-19 diagnosis (pandemic waves)	1st wave		15 (34.1)	6 (21.4)	10.378	0.035
	2nd wave		9 (20.5)	8 (28.6)		
	3rd wave		10 (22.7)	2 (7.1)		
	4th wave		1 (2.3)	6 (21.4)*		
	5th wave		9 (20.5)	6 (21.4)		
Hospitalization	Yes		0 (0.0)	2 (7.1)	3.233	0.072
	No		44 (100.0)	26 (92.9)		

c *p < 0.05 vs. subgroup nMRD-COVID19.

BMI, body mass index; IUD, intrauterine device; MRD-COVID19: menstrual-related disturbances subgroup; nMRD-COVID19, non-menstrual-related disturbances subgroup; PCOS, polycystic ovary syndrome; HPV, human papillomavirus.

^amedian (interquartile range); ^bn (%).

prevalence of post-COVID-19 menstrual/period issues in women aged 30–60 years (21–23), including cycle length, menstrual flow and menses duration (23). One of the most notable findings of our study is that women who were not menstruating at the time of infection due mainly to contraceptive use or perimenopause/ menopause, also experience unexpected menstrual cycle-related

events, such as vaginal bleeding, spotting or changes in the length/flow of menstrual bleeding. Overall, this evidence suggests that there are differences in the prevalence and characteristics of the menstrual changes between young and middle-aged women, which need to be confirmed by further research. Indeed, the regression analysis showed that being a perimenopausal woman

TABLE 3 Factors associated with the occurrence of nMRD-COVID19 (formerly menstruating women, $N = 72$): binary logistic regression.

Variable	Category	Subgroup MRD ($n = 28$)	p -value
		AOR (CI 95%)	
2° amenorrhea	Perimenopause	4.721 (1.022–21.796)	0.047
	Postmenopause	0.551 (0.138–2.195)	0.398
	Other	1	
Menorrhagia	Yes	5.824 (1.521–22.310)	0.010
	No	1	
Pandemic wave	3rd-5th	1.161 (0.402–3.358)	0.782
	1st-2nd	1	

Reference group: Do not experience MRD-COVID19.
AOR adjusted odd ratio; CI 95%, confidence interval.

was a factor associated with MRD-COVID-19. Furthermore, it cannot exclude that some women may also experience long-term menstrual changes (12, 19, 21).

As Khan et al. (20) point out, the menstrual cycle involves complex interactions and can therefore be influenced by a variety of factors, including viral infections (9–11, 24). Therefore, potential direct and indirect effects of SARS-CoV-2 on the occurrence of menstrual changes need to be considered. Systemically, the damage is thought to be mediated by a direct viral role, pro-inflammatory immune responses, imbalances in physiological systems –e.g., the renin-angiotensin-aldosterone system and the ACE2/angiotensin-(1–7)/mitochondrial angiotensin axis, and the HPG and HPA axes –, and the downregulation of ACE2 expression (2, 25). This adverse context could be exacerbated by local direct effects in the female reproductive system with undefined consequences for menstrual physiology (13, 26). It should be noted that estrogens are well known to act in a coordinated manner with the immune system and metabolism (2, 18, 26). Estradiol has been suggested to play a protective role in COVID-19 through several pathways (26, 27). Therefore, the abnormal sex hormone secretion resulting from the SARS-CoV-2 infection may also alter the immune-neuroendocrine network. However, the evidence remains inconclusive (12, 13). This raises the question of whether the prevalence and the characteristics of menstrual disturbances may be subject to the fluctuations in hormone levels at different stages not only of the menstrual cycle, but also of a woman's life. This assumption may also explain the reported differences in primary COVID-19 outcomes according to the menstrual status and contraceptive use (28, 29). Considering that perimenopause is a transitional phase mainly characterized by lower circulating levels of estradiol, it is suggested that the resulting dampened immune response, the downregulation of autophagy and the altered expression of ACE2 and other co-receptors such as transmembrane protease serine subtype 2, dipeptidyl peptidase-4 and furin (26, 27) may underlie the increased risk of experiencing this unexpected event. Conversely, high levels of estrogen, and consequently increased estrogen receptor signaling, may prevent further respiratory complications in SARS-CoV-2-infected pregnant women (29, 30). For this reason, estrogen supplementation has been

proposed as a therapeutic approach to reduce the severity of the COVID-19 (30, 31). For Mateus et al. (32), not only estrogen, but sex hormones as a whole could justify the differences between sexes and age rates, which makes sense given the opposite effects of testosterone on immune response and virus clearance compared to estradiol (26, 27).

On the other hand, other concurrent factors in the prevalence of MRD-COVID19 in FMW should not be ignored, including comorbidity (12, 30). Severe acute illnesses can affect ACE2 levels (33) and HPG axis, leading to reduced levels of progesterone and estrogens (34). Surprisingly, the prevalence of autoimmune diseases or allergies did not differ between subgroups in our study. Only menorrhagia was associated with the MRD-COVID19; in this case, the imbalance between estrogens and progesterone levels may underlie this unexpected event (35, 36). Overall, it is worth considering whether the endocrine disorder observed in female COVID-19 patients is a consequence of systemic rather than local effects, such as nervous system injury (37) and pituitary dysfunction (13). However, there are conflicting results on SARS-CoV-2 neuroinvasion (37). Stress-associated, neuroendocrine-immune mechanisms should also be considered (18, 19, 22, 38), particularly during hospitalization (7), as well as genetics, socio-demographics, culture, and lifestyle factors (19, 21, 32, 39). Finally, the distinct levels of infectivity and transmissibility of the SARS-CoV-2 variants (40) could also have influenced this event. However, we could not prove this hypothesis and only found significant differences for the fourth wave in Spain (alpha variant or B.1.1.7).

This study is one of the few worldwide to focus on the impact of COVID-19 in FMW, demonstrating that women may experience menstrual-related disturbances regardless of their reproductive status at the time of SARS-CoV-2 infection. Some of the limitations include the small sample size, risk of recall bias or self-selection and the experimental design, as well as the lack of knowledge about the existence and importance of certain covariates –and the potential confounding effects –. In addition, the heterogeneity of the study population makes it difficult to fully understand the phenomenon due to the different nature of the underlying factors of secondary amenorrhea. However, we consider that this is a starting point for future research on the impact on viral infection in this subpopulation. Our findings here may not be applicable to other countries than Spain. A longitudinal and multinational study could help to establish the cause-effect relationship and to determine more precisely the factors associated with the occurrence of MRD-COVID19.

In conclusion, menstrual disturbances may be more likely to occur in perimenopausal FMW after COVID-19. The lack of knowledge about various aspects of women's health continues to lead to underestimation or direct ignorance of this phenomenon. These findings could help healthcare professionals to provide their patients with scientifically up-to-date information to enable them to make informed decisions about their reproductive choices.

Data availability statement

The data presented in this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical restrictions.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Institutional Review Board of University of Extremadura (ref. 180/2021). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

MG: Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. MA-A: Writing – review & editing, Conceptualization, Methodology. AR: Conceptualization, Methodology, Writing – review & editing, Supervision, Visualization. CC: Conceptualization, Investigation, Methodology, Supervision, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

This work was supported by the Regional Government of Extremadura-ERDF funds under Grant BBB021- GR21042; Cumlaude Lab under research agreement with the University of Extremadura (ref. 431/22). Neither the government agency nor

References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2020) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Kirtipal N, Kumar S, Dubey SK, Dwivedi VD, Gireesh Babu K, Malý P, et al. Understanding on the possible routes for SARS CoV-2 invasion via ACE2 in the host linked with multiple organs damage. *Infect Genet Evol.* (2022) 99:105254. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105254
- 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.* (2020) 579(7798):270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in gonads: consequences on fertility? *Horm Metab Res.* (2022) 54(8):549–55. doi: 10.1055/a-1891-6621
- Wu M, Ma L, Xue L, Zhu Q, Zhou S, Dai J, et al. Co-expression of the SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in human ovaries: identification of cell types and trends with age. *Genomics.* (2021) 113(6):3449–60. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.08.012
- Reis FM, Reis AM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin-(1–7) and Mas receptor in gonadal and reproductive functions. *Clin Sci.* (2020) 134:2929–41. doi: 10.1042/CS20200865
- Carp-Veliscu A, Mehedintu C, Frincu F, Bratila E, Rasu S, Iordache I, et al. The effects of SARS-CoV-2 infection on female fertility: a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19:984. doi: 10.3390/ijerph19020984
- Male V. Menstrual changes after COVID-19 vaccination. *Br Med J.* (2021) 374:n2211. doi: 10.1136/bmj.n2211
- Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH, et al. HIV Infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis.* (2005) 41(10):1517–24. doi: 10.1086/497270
- Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* (2016) 22(1):116–33. doi: 10.1093/humupd/dmv041
- Kurmanova AM, Kurmanova GM, Lokshin VN. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. *Gynecol Endocrinol.* (2016) 32(sup2):37–40. doi: 10.1080/09513590.2016.1232780
- Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* (2021) 42(1):260–7. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
- Ding T, Wang T, Zhang J, Cui P, Chen Z, Zhou S, et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study. *Front Med (Lausanne).* (2021) 8:635255. doi: 10.3389/fmed.2021.635255
- Wang M, Yang Q, Ren X, Hu J, Li Z, Long R, et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and *in vitro* fertilization outcomes: a retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* (2021) 38:101013. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101013

the sponsoring company have played a role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Acknowledgments

The research team would like to thank all the participants who have collaborated in the study in an unselfish manner.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgwh.2024.1393765/full#supplementary-material>

15. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), "Amenorrhea" (United States Government. (2021). Available online at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/amenorrhea> (Accessed October 3, 2023).
16. Lord M, Sahni M. "Secondary Amenorrhea" in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2022). Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055>
17. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Estudio y tratamiento de las amenorreas hipotálamo-hipofisarias (2017) [study and treatment of hypo-pituitary amenorrhoea (2017)]. *Prog Obstet Ginecol*. (2017) (Ed. impr.) 60(5):495–504.
18. 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
19. Amer AA, Amer SA, Alrufaidi KM, Abd-Elatif EE, Alafandi BZ, Yousif DA, et al. Menstrual changes after COVID-19 vaccination and/or SARS-CoV-2 infection and their demographic, mood, and lifestyle determinants in Arab women of childbearing age. *Front Reprod Health*. (2022) 4:927211. doi: 10.3389/frph.2022.927211
20. Khan SM, Shilen A, Heslin KM, Ishimwe P, Allen AM, Jacobs ET, et al. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am J Obstet Gynecol*. (2022) 226(2):270–3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.016
21. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. (2021) 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
22. Barabás K, Makkai B, Farkas N, Horváth HR, Nagy Z, Váradi K, et al. Influence of COVID-19 pandemic and vaccination on the menstrual cycle: a retrospective study in Hungary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2022) 13:974788. doi: 10.3389/fendo.2022.974788
23. Li J, Bai J, Xiang X, Guo Y, Yu H. Effect of COVID-19 on menstruation and lower reproductive tract health. *Int J Womens Health*. (2023) 15:1999–2013. doi: 10.2147/IJWH.S433516
24. Kallio ER, Helle H, Koskela E, Mappes T, Vapalahti O. Age-related effects of chronic hantavirus infection on female host fecundity. *J Anim Ecol*. (2015) 84:1264–72. doi: 10.1111/1365-2656.12387
25. 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*. (2020) 24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0
26. Ho JQ, Sepand MR, Bigdelou B, Shekarian T, Esfandyarpour R, Chauhan P, et al. The immune response to COVID-19: does sex matter? *Immunology*. (2022) 166(4):429–43. doi: 10.1111/imm.13487
27. Khan N. Possible protective role of 17 β -estradiol against COVID-19. *J Allergy Infect Dis*. (2020) 1(2):38–48. doi: 10.46439/allergy.1.010
28. Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. Potential influence of menstrual status and sex hormones on female severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a cross-sectional multicenter study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. (2021) 72(9):e240–8. doi: 10.1093/cid/ciaa1022
29. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID symptom study. *PLoS One*. (2021) 16(9):e0257051. doi: 10.1371/journal.pone.0257051
30. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. (2020) 18(1):369. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z
31. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *J Pharm Sci*. (2020) 23(1):75–85. doi: 10.18433/jpps31069
32. Mateus D, Sebastião AI, Carrascal MA, Carmo AD, Matos AM, Cruz MT. Crosstalk between estrogen, dendritic cells, and SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol*. (2022) 32(3):e2290. doi: 10.1002/rmv.2290
33. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body localization of ACE-2: on the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7:594495. doi: 10.3389/fmed.2020.594495
34. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J Ovarian Res*. (2020) 13(1):140. doi: 10.1186/s13048-020-00737-1
35. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician*. (2012) 85(1):35–43.
36. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. (2016) 11(11):CD010338. doi: 10.1002/14651858.CD010338.pub3
37. Taga A, Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *J Peripher Nerv Syst*. (2022) 27(1):4–30. doi: 10.1111/jns.12482
38. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. (2015) 40(4):219–21. doi: 10.1503/jpn.150205
39. 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. *PLoS One*. (2022) 17(10):e0276131. doi: 10.1371/journal.pone.0276131
40. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). "SARS-CoV-2 variants of concern as of 15 June 2023". (2023). Available online at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (Accessed September 20, 2023).

**4.1.2. Factores asociados a alteraciones menstruales tras la vacunación
frente al SARS-CoV-2: estudio observacional retrospectivo
español en mujeres no menstruantes**

Included in the past edition
Number 1, 2025ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/wwah20


Factors associated with menstrual-related disturbances following SARS-CoV-2 vaccination: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women

María González, Miriam Al-Adib, Ana B. Rodríguez & Cristina Carrasco

To cite this article: María González, Miriam Al-Adib, Ana B. Rodríguez & Cristina Carrasco (17 Jan 2025): Factors associated with menstrual-related disturbances following SARS-CoV-2 vaccination: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women, *Women & Health*, DOI: [10.1080/03630242.2025.2451360](https://doi.org/10.1080/03630242.2025.2451360)


To link to this article: <https://doi.org/10.1080/03630242.2025.2451360>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 17 Jan 2025.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 5

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)



Factors associated with menstrual-related disturbances following SARS-CoV-2 vaccination: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women

María González MSc^{a*}, Miriam Al-Adib MD, MSc^{a,b*}, Ana B. Rodríguez PhD^a, and Cristina Carrasco PhD^a

^aNeuroimmunophysiology and Chrononutrition Research Group, Department of Physiology, Universidad de Extremadura, Badajoz, Spain; ^bObstetrics & Gynecology clinics “Miriam Gine”, Badajoz, Spain

Abstract

Background: A growing body of evidence suggests a potential link between the SARS-CoV-2 vaccine and menstrual changes in women who were menstruating at the time of vaccination. Nevertheless, the prevalence of this event in those with secondary amenorrhea for different causes, i.e. formerly menstruating women, remains unclear. It is plausible that, analogous to those observed in currently menstruating women, they experienced some degree of alteration in their reproductive health, defined here as menstrual-related disturbances.

Objective: The aim was to analyze this phenomenon and identify the factors associated with the occurrence of menstrual-related disturbances in this subpopulation. Study design: A retrospective observational cross-sectional study was conducted among adult Spanish in December 2021 using an online survey ($N = 17,512$). The present analysis includes a subpopulation of vaccinated and formerly menstruating women ($N = 548$). General characteristics, medical history, and adverse events following COVID-19 vaccination were recorded. Chi-square, Mann-Whitney U and McNemar mid-P tests were performed. Bivariate logistic regression was then used to identify the key factors influencing this unexpected event.

Results: In comparison with the first dose, significantly higher percentages of respondents experienced menstrual-related disturbances (dose 1: 38.5 percent vs. dose 2: 44.8 percent) after receiving the second one. Among them, those related to the length and flow stand out, being of long-term nature in about 17–20 percent of cases. Interindividual factors influencing this unexpected event after receiving the dose 1 may include weight, perimenopause, preexisting diagnoses of non-autoimmune rheumatic/articular conditions, use of hormonal contraceptives, suffering from other vaccine side effects – such as arm pain and the number of previous pregnancies; for dose 2, these factors may include suffering from menstrual-related alterations after receiving dose 1, as well as the use of hormonal contraceptives and perimenopause.



Conclusion: Formerly menstruating women might experience long-term menstrual-related disturbances following COVID-19 vaccination. Potential influencing factors include weight, perimenopause, rheumatic/articular conditions, hormonal contraceptives, vaccine side effects and previous pregnancies.

ARTICLE HISTORY


Received 1 March 2024
Revised 12 December 2024
Accepted 5 January 2025

KEYWORDS

SARS-CoV-2 vaccine; COVID-19; reproductive health; contraception; perimenopause; Adverse effects

CONTACT Cristina Carrasco  ccarom@unex.es  Department of Physiology - Faculty of Medicine and Health Sciences, Universidad de Extremadura, Avda. de Elvas S/N, Badajoz 06006, Spain.

*These authors contributed equally to this work.

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/03630242.2025.2451360>

© 2025 Taylor & Francis Group, LLC

Introduction

The development of SARS-CoV-2 vaccines was one of the most important preventive strategies to halt the progress of the COVID-19 pandemic. To this end, drug regulatory authorities accelerated established procedures that allowed mass vaccination campaigns to be conducted around the world in record time (Lopez Bernal et al. 2021; Mostaghimi et al. 2022; Puhach et al. 2022; Sharma et al. 2020; Silveira, Garcia Moreia, and Mendonça 2021; Singanayagam et al. 2022). Short-term side effects were like those observed with other vaccines and drugs, and the expected benefits were considered to outweigh all currently known adverse events (AEMPS 2022; MHRA 2022; TGA 2022). Despite the logical doubts in the context of a global health crisis, mass vaccination campaigns have been successful in countries such as Spain, one of the hardest hit European countries since the beginning of the pandemic.

However, as with any vaccine or drug, its safety needs to be continuously monitored. Since the start of the vaccination campaigns, individuals and health-care professionals worldwide have shared their testimonies on social media about the occurrence of menstrual changes after COVID-19 vaccination, an unexpected event that was not monitored in clinical trials (Brumfiel 2021; Male 2021b; Morgan 2021; Robinson and Schraer 2021). A substantial number of reports have also been officially documented by national public health surveillance agencies (AEMPS 2022; MHRA 2022; Trogstad et al. 2021; VAERS 2021). Given the growing concern, several studies were carried out. It should be remembered that the menstrual cycle is a sign of a woman's health and fertility. It is controlled by a complex hormonal process and can be influenced by a few external factors (Baena-García et al. 2022; Edelman, Boniface, Benhar, et al. 2022). Nevertheless, any abnormal changes should not be ignored (Critchley et al. 2020; Sharp et al. 2022), even in the context of a public health emergency.

The number of studies examining the link between the SARS-CoV-2 vaccine and menstrual changes in menstruating women is increasing, 4 years after the start of the pandemic (Abdollahi et al. 2022; Al Kadri et al. 2023; Aljehani et al. 2023; Almomani et al. 2023; Alvergne, Woon, and Male 2022; Baena-García et al. 2022; Bisgaard Jensen et al. 2023; Dabbousi et al. 2022; Edelman, Boniface, Benhar, et al. 2022; Edelman, Boniface, Male, et al. 2022; Hosoya et al. 2023; Laganà et al. 2022; Lee et al. 2022; Mahfouz et al. 2023; Muhaidat et al. 2022; Rodríguez Quejada et al. 2022; Tandon et al. 2023; Trogstad et al. 2021, 2023; Wang et al. 2022). The available data provide evidence that both supports and refutes the existence of such an association. However, the prevalence of this event in formerly menstruating individuals – that is, those who were not menstruating at the time of vaccination for various reasons – remains unknown. This is medically defined as “secondary amenorrhea.” It is characterized by the absence of three consecutive menstrual periods or a period lasting at least 6 months after a normal menstrual cycle. The most common causes are heterogeneous and include physiological processes (pregnancy, breastfeeding and menopause), medication (contraceptive methods), and gynecological conditions (NICHD 2021; Lord and Sahni 2022). These have been excluded from related studies due to their potential influence on menstrual patterns through different physiological underpinnings, which subsequently makes it difficult to analyze the impact of vaccination.

It is hypothesized that formerly menstruating women may also experience some degree of alteration in the reproductive health, analogous to the menstrual changes reported by menstruating women. These changes, henceforth referred to as menstrual-related disturbances (MRD), are symptoms commonly associated with menstruation that occur in the absence of regular menstruation, including those related to menstrual bleeding patterns. To address the current gap in knowledge regarding this specific subpopulation (Dabbousi et al. 2022), this study aimed to analyze both the prevalence of MRD and the factors that influence them.

Methods

Study design

A cross-sectional, retrospective, observational study was conducted among adult Spanish women using an online survey (Microsoft Forms, Microsoft Corporation, Washington, USA). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of University of Extremadura (ref. 180/2021).

Recruitment, data collection and participants

The online survey was launched in December 2021 via social networks using the snowball method. Informed consent was obtained only from those who agreed to be contacted by the research group by e-mail for additional data collection. This resulted in the recruitment of 17,512 individuals within 15 days, irrespective of their menstrual status. From this larger sample, the research team identified data from a subpopulation of formerly menstruating women as being of interest and thus selected them for the present analysis ($N = 548$, Figure 1). Inclusion criteria were women: (i) over 18 years of age, (ii) having secondary amenorrhea for different causes prior to COVID-19 vaccination – including the perimenopause, i.e. the transitional period preceding the onset of menopause which typically occurs between the ages of 45 and 50 years old –, and (iii) who had received at least one dose of COVID-19 vaccine. Exclusion criteria included being aged <18, not vaccinated, menstruating when vaccinated and incomplete surveys. This allowed us to focus the analysis on the prevalence of this unexpected event in formerly menstruating women. As mentioned above, this heterogeneous subgroup has been underrepresented in similar studies, and the scientific evidence is very scarce, hence the novelty of our research.

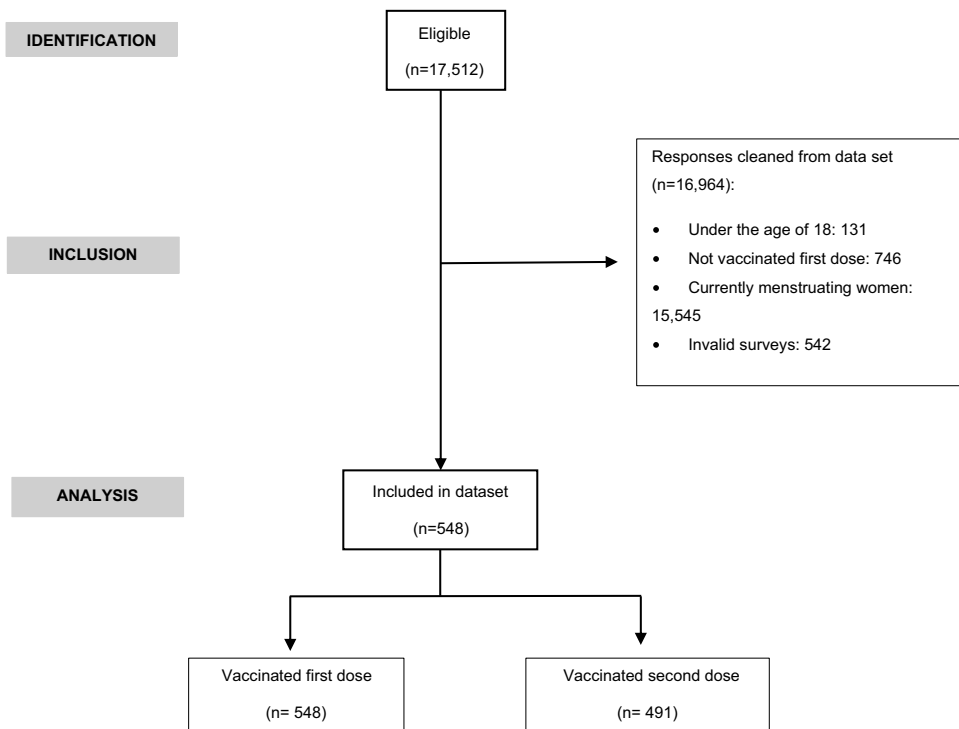


Figure 1. STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) flow diagram.

Survey information

To ensure methodological comparability between related studies, the research team – including an experienced gynecologist – designed a customized questionnaire based on the survey launched in April 2021 by Lee et al. (2022). It consisted of 56 multiple choice and text entry questions divided into six sections. Participants were asked about 1) the general characteristics of their menstrual cycles – or its absence and the cause –, 2) COVID-19, 3) SARS-CoV-2 vaccine, 4) menstrual experiences both after the SARS-CoV-2 infection/COVID-19 vaccination in comparison with the expected period symptoms – e.g. shorter/longer/same, heavier/lighter/same . . . –, 5) other MRD – e.g. spotting, breast pain, hot flashes, premenstrual syndrome and abnormal bleeding –, 6) time between infection/vaccine and MRD, 7) duration of MRD, 8) side effects from each dose of vaccine, 9) reproductive history, 10) medical history, and 11) demographics. Some of these variables have not been studied so far, in particular those related to the characteristics of the MRD and to the medical history. It should be noted that the research team made some modifications to the original survey instrument to adapt it to the national context regarding contraceptive methods, thereby improving clarity for participants. This involved focusing on the two most used contraceptives in Spain, i.e. combined hormonal contraceptives and non-hormonal IUDs. The survey took 20–25 min to complete.

Statistical analysis

The participants were divided into two categories: those who experienced MRD following vaccination against the SARS-CoV-2 virus (MRD subgroup) and those who did not (n-MRD subgroup). The objective was to identify any significant differences between the two subgroups regarding their sociodemographic and health-related characteristics which may underlie the unexpected event. Values were expressed as median and interquartile range for quantitative variables and as number of participants and frequency (%) for qualitative variables. Chi-square and Mann–Whitney U tests were performed for qualitative and quantitative variables, respectively. The McNemar mid-P test was used to detect differences between doses of COVID-19 vaccine in the occurrence of MRD. A bivariate logistic regression analysis was then performed to investigate possible associations between the occurrence of MRD following vaccination (dependent variable) and the independent variables that were significant ($p < .05$) in the previous analyses including weight, preexisting diagnoses of rheumatic/articular conditions, causes of amenorrhea, type of contraceptive used, suffering from other vaccine side effects and the number of previous pregnancies. The results were therefore presented as adjusted odds ratios (AORs) with 95 percent confidence intervals (CI). The above analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS v.25, IBM, New York, USA) for Windows. Statistical significance was set at $p \leq .05$.

Results

Anthropometric characteristics and medical history

The analysis included a total of 578 participants between 31 and 49 years old (median age = 40 years), with a weight range of 57.0–76.0 kg (median weight = 64.0 kg), and a BMI range of 21.0–27.7 (median BMI = 23.7). The prevalence of autoimmune diseases and other clinical conditions was 12.4 percent and 25.0 percent, respectively. Secondary amenorrhea at the time of vaccination was caused by the contraceptive use (29.6 percent), post-menopause (17.3 percent), perimenopause (16.8 percent), and breastfeeding (14.8 percent). A total of 37.8 percent of women had used contraceptive methods (27.4 percent hormonal contraceptives vs 10.4 percent non-hormonal intrauterine device), 60.2 percent had been pregnant, and 54.4 percent reported having been diagnosed with a gynecological disease (Appendix 1).

Impact of vaccination on the menstrual health of formerly menstruating women

The Pfizer-BioNTech Comirnaty® vaccine was received in the largest number of cases, followed by the Moderna Spikevax® vaccine and the Oxford-AstraZeneca® vaccine (Appendix 2).

Comparative analysis of the occurrence of MRD and other adverse events after COVID-19 vaccination

A significantly higher percentage of formerly menstruating women experienced MRD after the second dose (Figure 2a), as well as the simultaneous occurrence of two or more symptoms (Figure 2b). Among the main disturbances, significant differences between doses were observed for the variables “spotting” (Figure 2c), “breast pain” (Figure 2d), and “abnormal bleeding” (Figure 2e). Likewise, there was a higher incidence of other adverse events after the second dose compared to the first one (Figure 2f), as well as the simultaneous occurrence of two or more symptoms (Figure 2g). Fatigue (Figure 2h), fever (Figure 2i), headache (Figure 2j), and nausea (Figure 2k) appeared more frequently after dose two.

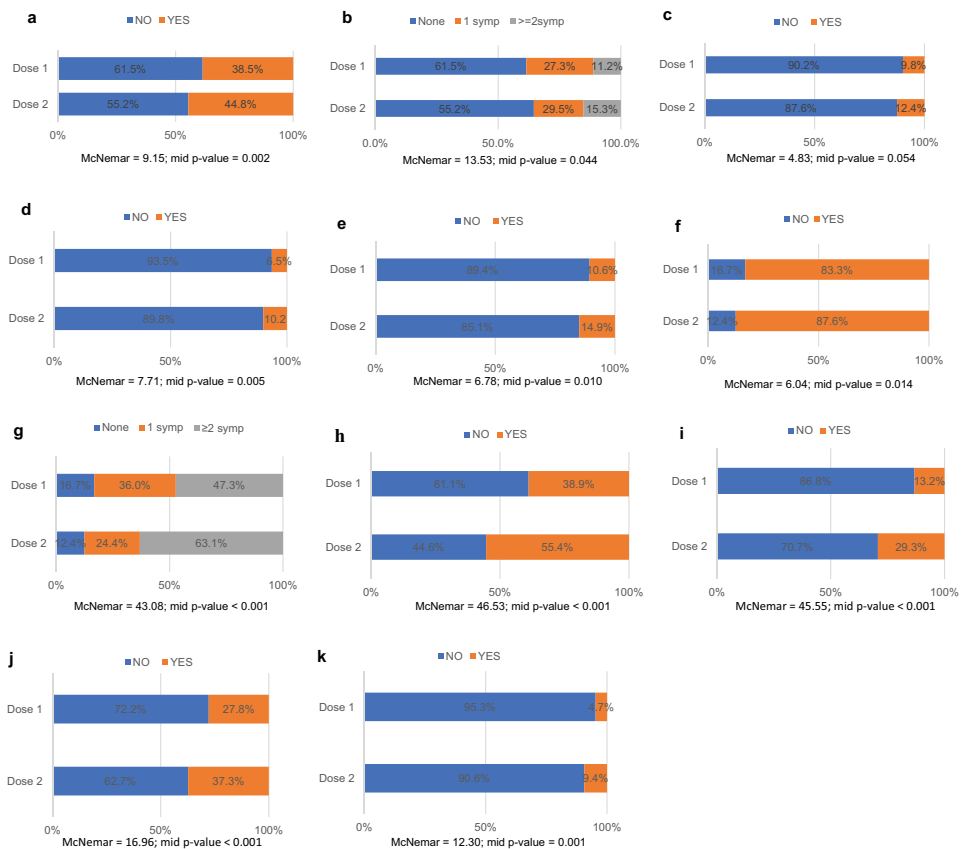


Figure 2. Comparison between the frequencies (%) obtained for the variables related to MRD and other adverse events after the administration of doses 1 and 2 of the SARS-CoV-2 vaccine (formerly menstruating women, $N = 548$). (a) Occurrence of MRD; (b) Number of symptoms related to the MRD; (c) Spotting; (d) Breast pain; (e) Abnormal bleeding. (f) Occurrence of other adverse events; (g) Number of adverse events; (h) Fatigue; (i) Fever; (j) Headache; (k) Nausea. Symp= symptoms.

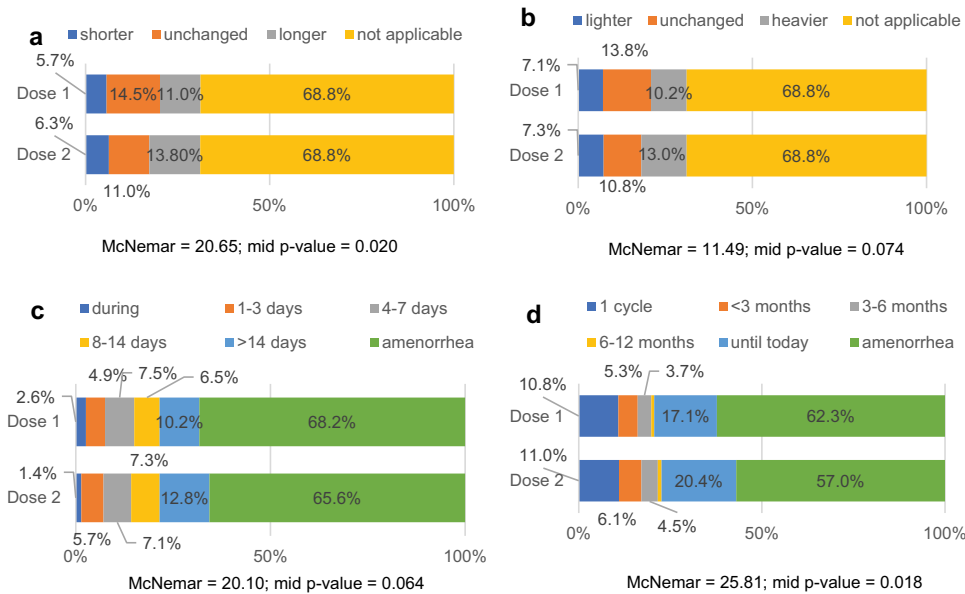


Figure 3. Comparison between the frequencies (%) obtained for the variables linked to menstrual bleeding changes after the administration of doses 1 and 2 of the SARS-CoV-2 vaccine (formerly menstruating women, $N = 548$). (a) Length; (b) Flow; (c) Abnormal bleeding; (d) Duration of menstrual bleeding changes.

Comparative analysis of menstrual bleeding changes after COVID-19 vaccination

Significant differences between doses were observed for the variables “length” (Figure 3a) and “flow” (Figure 3b). Most respondents did not experience abnormal bleeding, and those who did indicated that this change occurred mainly after more than 14 days after the vaccination (Figure 3c). It is noteworthy that, after receiving the second dose, 20.4 percent of women reported that these alterations last ‘until today’ compared with 17.1 percent who reported this situation after receiving dose one, as well as for other durations (Figure 3d).

Factors associated with the occurrence or not of MRD after COVID-19 vaccination

The mean values for weight and body mass index (BMI) were significantly different between the two subgroups (n-MRD and MRD) and for the two doses.

Based on the gynecological history data (Table 1), a higher number of women had used contraceptives for less than 10 years in the MRD at dose two, and hormonal contraceptives were used significantly more by these formerly menstruating women. The number of children differed significantly between the subgroups for the first dose. On the other hand, the percentage of perimenopausal women was higher in the subgroup who experienced MRD after receiving both doses. Significant differences were also seen in suffering from endometriosis, being higher for MRD subgroup than in the n-MRD subgroup after the second dose. Other notable results were those related to side effects. For example, after the first dose, the incidence of breast lumps, fatigue, arm pain, headache, swollen glands, and nausea was higher in the MRD subgroup; for the second dose, the incidence of breast lumps, fatigue, headache, and swollen glands differed between subgroups. It should be noted that analysis of each subgroup of amenorrhoea separately (contraceptives, menopause, and other causes) for the first and second doses of the vaccine did not alter the above findings (data not shown).

Subsequently, in the case of the first dose (Table 2), binary logistic regression analysis showed that women with a higher body weight who received the vaccine during perimenopause were more likely to suffer from MRD. Conversely, not suffering from a rheumatic/articular condition, not having

Table 1. Differences in the study variables according to the dose received (1 and 2) and the occurrence or not of MRD after COVID-19 vaccination (formerly menstruating women, N = 548).

Variable	Category	Dose 1					Dose 2				
		n-MRD (n = 335)	MRD (n = 213)	X ²	p-value	n-MRD (n = 271)	MRD (n = 220)	X ²	p-value		
Age (years) ^a	-	39.0 (32.0–50.0)	40.0 (31.0–49.0)	-	0.65	39.0 (30.0–50.0)	42.0 (32.0–49.0)	-	0.31		
Weight (kg) ^a	-	63.0 (54.0–73.0)	67.0 (58.0–80.0)*	-	.003	63.0 (55.0–73.0)	66.5 (58.0–79.0) [†]	-	0.03		
Height (cm) ^a	-	164.0 (160.0–168.0)	165.0 (160.0–169.0)	-	0.14	164.0 (160.0–168.0)	164.0 (160.0–168.3)	-	0.78		
BMI ^{a,b}	-	23.3 (20.4–27.4)	24.6 (21.8 – 29.0) [†]	-	0.04	23.1 (20.5 – 27.4)	24.5 (21.3–28.5) [†]	-	0.03		
Medical history ^b Autoimmune diseases	Underweight	26 (7.8)	6 (2.8) [†]	13.96	0.03	18 (6.6)	10 (4.5)	7.46	0.28		
	Normal weight	190 (56.7)	105 (49.3)			153 (56.5)	105 (47.7)				
	Pre-obesity/overweight	66 (19.7)	52 (24.4)			55 (20.3)	34 (24.5)				
	Obesity I	37 (11.0)	30 (14.1)			28 (10.3)	34 (15.5)				
	Obesity II	10 (3.0)	11 (5.2)			9 (3.3)	11 (5.0)				
Obesity III	3 (0.9)	6 (2.8)			4 (1.5)	4 (1.8)					
Other clinical conditions	Thyroid	14 (4.2)	17 (8.0)	0.08	0.77	14 (5.2)	15 (6.8)	0.00	0.99		
	Dermatological	5 (1.5)	6 (2.8)	0.01	0.91	3 (1.1)	6 (2.7)	0.96	0.33		
	Gastrointestinal	5 (1.5)	9 (4.2)	0.91	0.34	6 (2.2)	7 (3.2)	0.03	0.86		
	Rheumatic/articular	3 (0.9)	4 (1.9)	0.06	0.81	2 (0.7)	4 (1.8)	0.60	0.44		
	None of the above	4 (1.2)	3 (1.4)	0.32	0.57	4 (1.5)	3 (1.4)	0.24	0.62		
	Gynecological	21 (6.3)	9 (4.2)	1.05	0.31	15 (5.5)	13 (5.9)	0.03	0.86		
	Cancer	13 (3.9)	6 (2.8)	0.44	0.51	11 (4.1)	7 (3.2)	0.27	0.61		
	Neurological/mental	8 (2.4)	9 (4.2)	1.46	0.23	5 (1.8)	12 (5.5) [†]	4.73	0.03		
	Thyroid	7 (2.1)	5 (2.3)	0.01	0.98	6 (2.2)	5 (2.3)	0.00	0.97		
	Gastrointestinal	7 (2.1)	8 (3.8)	1.36	0.24	7 (2.6)	5 (2.3)	0.05	0.83		
Respiratory	6 (1.8)	7 (3.3)	0.75	0.39	5 (1.8)	6 (2.7)	0.43	0.51			
Dermatological	5 (1.5)	2 (0.9)	0.66	0.42	4 (1.5)	4 (1.8)	0.09	0.77			
Cardiovascular	5 (1.5)	2 (0.9)	0.66	0.42	4 (1.5)	4 (1.8)	0.09	0.77			
Rheumatic/articular	5 (1.5)	12 (5.6)*	7.43	0.01	4 (1.5)	12 (5.5)*	6.10	0.01			
HPV	5 (1.5)	3 (1.4)	0.06	0.94	2 (0.7)	3 (1.4)	0.47	0.49			
None of the above	20 (6.0)	18 (8.5)	1.24	0.27	11 (4.1)	21 (9.5)*	6.00	0.01			
Allergies	-	106 (31.6)	84 (39.4)	3.49	0.06	94 (34.7)	74 (33.6)	0.06	0.81		
COVID-19	-	43 (12.8)	29 (13.6)	0.07	0.79	19 (7.0)	13 (5.9)	0.24	0.62		
Gynecological history ^{a,b}	-	13.0 (12.0–14.0)	13.0 (11.0–14.0)	-	0.45	13.0 (11.0–14.0)	13.0 (11.3–14.0)	-	0.76		
Menarcheal age	<10 years	88 (26.3)	73 (34.3)	0.32	0.57	61 (22.5)	87 (39.5)	3.43	0.06		
Current/past use of contraceptives	>10 years	25 (7.5)	17 (8.0)			21 (7.7)	15 (6.8)				
Time of use	None	219 (65.4)	122 (57.3)	3.63	0.16	186 (68.6)	117 (53.2)*	12.68	.002		
	Hormonal	84 (25.1)	66 (31.0)			60 (22.1)	77 (35.0)*				
	IUD (nonhormonal)	32 (9.6)	25 (11.7)			25 (9.2)	26 (11.8)				

(Continued)

Table 1. (Continued).

Variable	Category	Dose 1					Dose2				
		n-MRD (n = 335)	MRD (n = 213)	X ²	p-value	n-MRD (n = 271)	MRD (n = 220)	X ²	p-value		
Reproduction	Have you ever been pregnant?	204 (60.9)	126 (59.2)	0.165	0.69	156 (57.6)	134 (60.9)	0.562	0.45		
	No	131 (39.1)	87 (40.8)			115 (42.4)	86 (39.1)				
	No pregnancies	290 (86.6)	180 (84.5)	0.399	0.53	234 (86.3)	189 (85.9)	0.014	0.91		
Amenorrhea	No pregnancies	44 (13.1)	32 (15.0)			36 (13.3)	6 (2.7)				
	No children	314 (93.7)	209 (98.1)*	5.765	0.02	255 (94.1)	214 (97.3)	2.863	0.09		
	>2	21 (6.3)	4 (1.9)			16 (5.9)	6 (2.7)				
Diseases	Types	41 (12.2)	51 (23.9)*	17.054	<0.001	33 (12.2)	47 (21.4)*	10.596	0.01		
	Postmenopause	70 (20.9)	25 (11.7)*			57 (21.0)	29 (13.2)*				
	None of the above	224 (66.9)	137 (64.3)			181 (66.8)	144 (65.5)*				
Side effects ^b	Types	7 (2.1)	3 (1.4)	0.337	0.56	5 (1.8)	5 (2.3)	0.111	0.74		
	Adenomyosis	67 (20.0)	43 (20.2)	0.003	0.96	61 (22.5)	40 (18.2)	1.392	0.24		
	PCOS	66 (19.7)	51 (23.9)	1.395	0.24	52 (19.2)	56 (25.5)	2.779	0.96		
Side effects ^b	Types	30 (9.0)	27 (12.7)	1.934	0.16	21 (7.7)	29 (13.2) [†]	3.918	0.05		
	Endometriosis	20 (6.0)	10 (4.7)	0.420	0.52	16 (5.9)	13 (5.9)	0.000	0.99		
	Fibroids	7 (2.1)	2 (0.9)	1.067	0.30	7 (2.6)	2 (0.9)	1.891	0.17		
Side effects ^b	Types	37 (11.0)	16 (7.5)	1.860	0.17	28 (10.3)	20 (9.1)	0.212	0.65		
	Uterine bleeding	231 (69.0)	167 (78.4) [†]	5.847	0.02	180 (66.4)	159 (72.3)	1.946	0.16		
	None of the above	126 (37.6)	101 (47.4) [†]	5.160	0.02	139 (51.3)	133 (60.5) [†]	4.126	0.04		
Side effects ^b	Types	78 (23.3)	81 (38.0)*	13.863	<0.001	88 (32.4)	95 (43.4) [†]	5.957	0.02		
	Arm pain	41 (12.2)	1.181			76 (28.0)	68 (30.9)	0.481	0.49		
	Fatigue	15 (4.5)	27 (12.7)*	12.367	<0.001	18 (6.6)	29 (13.2)*	6.000	0.01		
Side effects ^b	Types	8 (2.4)	20 (9.4)*	13.166	<0.001	20 (7.4)	26 (11.9)	2.817	0.09		
	Headache	0 (0.0)	7 (3.3)*	11.125	0.001	0 (0.0)	9 (4.1)*	11.293	0.001		
	Fever	19 (5.7)	19 (8.9)	2.129	0.15	22 (8.1)	20 (9.1)	0.147	0.70		

Values are expressed as: ^amedian (interquartile range); ^bn (%). *p ≤ 0.01; [†]p ≤ 0.05 vs. n-MRD. Abbreviations: BMI, Body Mass Index; HPV, Human Papillomavirus; IUD, Intrauterine Device; MRD, menstrual-related disturbances subgroup; n-MRD, non-menstrual-related disturbances subgroup; PCOS, Polycystic Ovary Syndrome.

Table 2. Factors associated with the occurrence of MRD after receiving the first dose of COVID-19 vaccine (formerly menstruating women, $N = 548$): binary logistic regression.

Dose 1			
Variable	Category	MRD ($n = 213$); AOR (CI 95 percent)	p -value
Weight	–	1.02 (1.01–1.03)	<.001
OCC rheumatic/articular	No	0.31 (0.10–1.00)	.05
	Yes	1	
N° children	≥2	0.25 (0.07–0.82)	.02
	0–2	1	
Amenorrhoea	Perimenopause	2.28 (1.37–3.77)	.001
	Postmenopause	0.74 (0.43–1.28)	.28
	None of the above	1	
Side effects			
Arm pain	No	0.61 (0.39–0.95)	.03
	Yes	1	
Headache	No	0.53 (0.35–0.80)	.003
	Yes	1	
Swollen glands	No	0.29 (0.15–0.59)	.001
	Yes	1	
Nauseas	No	0.35 (0.14–0.86)	.02
	Yes	1	

Reference subgroup n-MRD.

AOR: adjusted odd ratio; CI 95 percent: confidence interval.

MRD: menstrual-related disturbances subgroup; OCC: other clinical conditions.

Table 3. Factors associated with the occurrence of MRD after receiving the second dose of COVID-19 (formerly menstruating women, $N = 491$): binary logistic regression.

Dose 2			
Variable	Category	MRD ($n = 220$); AOR (CI 95 percent)	p -value
MRD after dose 1	Yes	13.88 (8.66–22.08)	<.001
	No	1	
Contraceptives	Hormonal	2.70 (1.54–4.76)	.001
	IUD	1.85 (0.86–3.99)	.12
	None	1	
Amenorrhoea	Perimenopause	2.07 (1.06–4.06)	.03
	Postmenopause	1.17 (0.60–2.29)	.64
	None of the above	1	
Arm pain	No	0.64 (0.40–1.02)	.06
	Yes	1	

Reference subgroup n-MRD.

AOR: adjusted odd ratio; CI 95 percent: confidence interval.

MRD: menstrual-related disturbances subgroup; OCC: other clinical conditions.

experienced other side effects – such as arm pain, headache, swollen glands, and nausea, and having two or more children reduced the likelihood of this unexpected event. For the second dose (Table 3), having MRD after the first dose of the SARS-CoV-2 vaccine increases the likelihood of this event. In addition, the use of hormonal contraceptives was found to be an influential factor in the occurrence of MRD. Finally, as was observed for dose one, being a perimenopausal woman increased the likelihood of this phenomenon.

Discussion

Formerly menstruating women may experience long-term MRD after receiving COVID-19 vaccine. Inter-individual factors influencing this unexpected event may include weight, perimenopause, pre-existing diagnoses of rheumatic/articular conditions, use of hormonal contraceptive, suffering from other vaccine side effects and the number of previous pregnancies.

Consistent with previous studies on menstruating women (Aljehani et al. 2023; Almomani et al. 2023; Hosoya et al. 2023; Laganà et al. 2022; Muhaidat et al. 2022; Trogstad et al. 2021), the occurrence of MRD seems to be significantly higher after the second vaccine dose. As pointed out by Male (2021a), any change that affects the post-dose one period could potentially still be in effect for the post-dose two period; in turn, it would depend on the interval between doses set by the competent national authority (3–4 weeks in the case of Spain) (Ministry of Health 2022). In this sense, it has been observed that the those who received both doses in the same cycle were more prone to suffer from more substantial and long-lasting menstrual changes (Edelman, Boniface, Benhar, et al. 2022; Edelman, Boniface, Male, et al. 2022). Other explanations include that people who experienced MRD after dose 1 may be more likely to report it again.

Focusing on the menstrual bleeding disturbances, those related with the length and flow stand out. This observation is consistent with that found in previous studies reporting longer-lasting menstruation (Almomani et al. 2023; Muhaidat et al. 2022; Trogstad et al. 2021), and/or heavier flow (Al-Mehaisen et al. 2022; Almomani et al. 2023; Duijster et al. 2023; Lee et al. 2022; Rodríguez Quejada et al. 2022; Sualeh et al. 2022; Trogstad et al. 2021) than usual in vaccinated women. Unexpectedly, increased bleeding has also been observed in women using hormonal contraception (Al-Mehaisen et al. 2022; Lee et al. 2022; Rodríguez Quejada et al. 2022; Trogstad et al. 2021), which may suggest that certain immunological processes may also be involved. Regarding the duration of the changes, several studies agree that menstrual changes are of a transient nature (Almomani et al. 2023; Alvergne, Woon, and Male 2022; Edelman, Boniface, Benhar, et al. 2022; Edelman, Boniface, Male, et al. 2022; Laganà et al. 2022; Mahfouz et al. 2023; Muhaidat et al. 2022; Trogstad et al. 2021). However, our results show far from negligible percentages of women who suffer from it more than 12 months, which has not been previously described. In addition, abnormal bleeding occurred mostly in the two weeks post-vaccination, beyond the typical 7 days for monitoring adverse events in vaccine trials, as observed by Lee et al. (2022). Similar percentages of vaccinated women experiencing menstrual disturbances were found in this and other studies (Abdollahi et al. 2022; Muhaidat et al. 2022), regardless of their history of SARS-CoV-2 infection. There was no evidence of significant alterations in hormone levels or ovarian reserve (Li et al. 2021). Taken together, this evidence would support the theory about the role of unknown immunological/inflammatory mechanisms as triggers of the menstrual changes resulting from both infection and vaccination, including thrombocytopenia (Merchant 2021; Perricone et al. 2014) and changes in lymphocyte subpopulation patterns (Kurmanova, Kurmanova, and Lokshin 2016). As previously suggested by Rahimi Mansour et al. (2023), vaccine-induced disruption of the normal functioning of related physiological pathways, including the hypothalamic-pituitary-thyroid/adrenal/ovarian axes, may be involved in this unexpected event in women. There are other aspects to consider. First, our results show that the presence of side effects was higher after receiving the second dose of the vaccine. Other authors (Dabbousi et al. 2022; Muhaidat et al. 2022) report a higher likelihood of menstrual disturbances when such side effects are experienced; on the contrary, those who did not experience them had a better premenstrual syndrome, whose symptoms seem to change following COVID-19 vaccination (Baena-García et al. 2022). Secondly, we agree with previous studies (Alvergne, Woon, and Male 2022; Edelman, Boniface, Male, et al. 2022; Laganà et al. 2022; Muhaidat et al. 2022; Wang et al. 2022) that the occurrence of menstrual changes seem not to be brand specific (data not shown) and, therefore, independent of the technological approach (adenovirus-vectored or mRNA vaccines). At this point, it should be emphasized that vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia has been reported as a rare side effect associated with adenovirus-vectored vaccines (AEMPS 2022; CDC 2021; MHRA 2022; Trogstad et al. 2023; Long, Bridwell, and Gottlieb 2021; Islam et al. 2021). It mostly affects individuals aged between 20–50 years old and occurs between 4–30 days after the exposure. Our study population was mostly inoculated with the Pfizer-BioNTech vaccine, as in similar studies (Alvergne, Woon, and Male 2022; Edelman, Boniface, Male, et al. 2022); therefore, the lack of statistically significant differences may be due to the overrepresentation of this brand compared to others. Sociodemographic factors may also underlie the different rates of menstrual disturbances between countries. In this sense, the country of residence

could be an influencing factor, resulting not only from the predominant use of certain brands of vaccines – and the corresponding schedule – but also from cultural reasons that may discourage young women from seeking help (Liaquat et al. 2022; Muhaidat et al. 2022; Schoenbaum et al. 2005).

Regarding the factors influencing the occurrence of MRD in formerly menstruating women following vaccination, the study by Popkin et al. (2020) concludes that overweight/obesity increases the risk of SARS-CoV-2 infection, worsens COVID-19 outcomes, and may influence the effectiveness of the therapeutic treatments and the vaccines due to immune impairments, among other factors. As individuals with a BMI greater than 35 are known to have greater baseline variation in menstrual cyclicity (Edelman, Boniface, Benhar, et al. 2022), it is not surprising that this characteristic would also influence the risk of suffer from menstrual changes post-vaccination. On the other hand, no study has explored the potential influence of perimenopause, so we cannot properly compare our results. A previous study by our research group on the effect of SARS-CoV-2 infection in formerly menstruating women also identified this transitional period as one of the factors associated with the experience of MRD (González et al. 2024). Emerging evidence suggests that the endocrine transition associated with perimenopause, characterized by lower levels of circulating estrogen, is linked to an increase in chronic low-grade inflammation, which in turn accelerates ovarian failure. Once more, the dampened immune response is identified as a contributory factor (McCarthy and Raval 2020). Our findings, together with previous evidence, highlight the need to further investigate the current prevalence of menstrual disturbances in women after receiving COVID-19 vaccine or any other vaccine. Some of the most important unanswered questions relate to the relationship between the immune system and the physiological axes, taking into account the different hormonal context at different stages of a woman's life, and even between phases of the menstrual cycle. Furthermore, this relationship needs to be studied in both health and disease, focusing on the role of the low-grade inflammation. From our point of view, such investigations should in no case feed anti-vaccine theories, but rather serve to confirm the need that this and other side effects can no longer be overlooked in clinical trials. Research on the safety of COVID-19 vaccination on women's health, whatever their reproductive circumstances, is necessary to apply a gender perspective in clinical research, an issue largely neglected. This evidence could help health professionals to provide scientifically up-to-date information to their patients, empowering them to choose the best option for their reproductive decisions, especially in those societies where menstrual health is still a taboo.

This study has several limitations. The sample analyzed was large enough to be statistically representative. Furthermore, the diversity of the study population presents a challenge in fully understanding the occurrence of MRD due to the heterogeneous physiological conditions considered for secondary amenorrhea. However, we believe this is a starting point for future research in this subpopulation. The experimental design could have influenced the detection of significant differences, and causal relationships cannot be properly determined. It should be noted that the online questionnaire was not previously validated, which may have introduced potential biases despite the aforementioned research team's efforts to adapt it to the national context. At this point, we would like to make the following comments: first, the historic events derived from an unprecedented health crisis compel us to be less rigorous from a methodological point of view. By this way, we and other research groups were able to sample a target population at real time and to collect a variety of variables related to women health, when official reports did not yet reflect the emerging phenomenon. Second, self-reported data potentially represent errors such as recall bias or self-selection; nevertheless, self-reports are considered the gold standard for menstrual cycle data and useful for rapidly identifying potential signals or rare adverse events. As in similar studies, our findings here might not be applicable to other countries than Spain for various reasons, including differences in contraceptive methods. The paucity of evidence on the effects of vaccination in formerly menstruating women forces a comparison with the experience of menstruating women. It is possible that erroneous conclusions may be drawn as a result of the existence of different hormonal contexts between the two subpopulations. Finally, as this was a pioneering study, the lack of knowledge about the existence and importance of certain covariates –and the potential confounding effects – in this unexpected event may have influenced the output

values of the logistic regression model, including the effect of different contraceptives. Considering all the above, we agree that a longitudinal and multinational study could help to establish the cause–effect relationship and to clarify the factors influencing the occurrence of alterations in the menstrual cycle after COVID-19 vaccination.

Conclusion

Formerly menstruating women may experience long-term menstrual disturbances after receiving COVID-19 vaccine. The occurrence of this unexpected event may be influenced by a number of inter-individual factors, including weight, perimenopause, preexisting diagnoses of rheumatic or arthritic conditions, the use of hormonal contraceptives, the experience of other vaccine side effects and the number of previous pregnancies. The evidence presented here shows that this unexpected event can occur in anyone, regardless of their reproductive status. Further research is needed to elucidate the physiological mechanisms underlying menstrual abnormalities in individuals vaccinated against SARS-CoV-2 or other viruses.

Acknowledgments

The research team would like to thank all the participants who have collaborated in the study in an unselfish manner.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was supported by the Regional Government of Extremadura-ERDF funds (grant BBB021-GR21042); Cumlaude Lab under research agreement with the University of Extremadura (ref. 431/22). Neither the government agency nor the sponsoring company has played a role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

References

- Abdollahi, A., I. Naseh, F. Kalroozi, Kazemi-Galougahi, M. H., Nezamzadeh, M., Billandi, S. S., and Zoshk, M. Y. 2022. “Comparison of Side Effects of COVID-19 Vaccines: Sinopharm, AstraZeneca, Sputnik V, and Covaxin in Women in Terms of Menstruation Disturbances, Hirsutism, and Metrorrhagia: A Descriptive-Analytical Cross-Sectional Study.” *International Journal of Fertility & Sterility* 16 (3): 237–43. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2022.544706.1236>.
- AEMPS (Spanish Agency of Medicines and Medical Devices). 2022. “17th COVID-19 vaccines pharmacovigilance report.” Government of Spain. <https://www.aemps.gob.es/informa/17o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>.
- Aljehani, A. M., S. A. Banjar, H. S. Alawam, S. Alowais, Y. Aldraibi, A. BinSaif, and G. Alasiri. 2023. “The Relationship Between Menstrual Cycle Irregularities and COVID-19 Vaccination.” *Cureus* 15 (12): e49841. <https://doi.org/10.7759/cureus.49841>.
- Al Kadri, H. M., A. A. Al Sudairy, A. S. Alangari, B. F. Al Khateeb, and A. A. El-Metwally. 2023. “COVID-19 Vaccination and Menstrual Disorders Among Women: Findings from a Meta-Analysis Study.” *Journal of Infection and Public Health* 16 (5): 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.019>.
- Al-Mehaisen, L. M. M., A. Mahfouz I, K. Khamaiseh, S. N. AL-Beitawe, and O. A. H. Al-Kuran. 2022. “Short Term Effect of Corona Virus Diseases Vaccine on the Menstrual Cycles.” *International Journal of Women's Health* 14:1385–94. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S376950>.
- Almomani, E. Y., R. Hajjo, A. Qablan, D. A. Sabbah, and A.-M. A. 2023. “A Cross-sectional Study Confirms Temporary Post-COVID-19 Vaccine Menstrual Irregularity and the Associated Physiological Changes Among Vaccinated Women in Jordan.” *Frontiers in Medicine* 10:1211283. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1211283>.
- Alvergne, A., E. V. Woon, and V. Male. 2022. “Effect of COVID-19 Vaccination on the Timing and Flow of Menstrual Periods in Two Cohorts.” *Frontiers in Reproductive Health* 4:952976. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.952976>.

- Baena-García, L., V. A. Aparicio, A. Molina-López, P. Aranda, L. Cámara-Roca, and O. Ocón-Hernández. 2022. "Premenstrual and Menstrual Changes Reported After COVID-19 Vaccination: The EVA Project." *Womens Health (Lond)* 18:17455057221112237. <https://doi.org/10.1177/17455057221112237>. 2237.
- Bisgaard Jensen, C., B. H. Bech, S. N. Hansen, C. U. Rask, P. Fink, H. Nielsen, T. Meinertz Dantoft, S. M. Thysen, and D. Rytter. 2023. "Prevalence of and Risk Factors for Self-Reported Menstrual Changes Following COVID-19 Vaccination: A Danish Cohort Study." *Human Reproduction* 38 (9): 1825–34. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead144>.
- Brumfiel, G. 2021. "Why Reports of Menstrual Changes After COVID Vaccine are Tough to Study." *National Public Radio*, August 9. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2021/08/09/1024190379/covid-vaccine-period-menstrual-cycle-research>.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2021. "Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021." United States Government. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e4.htm?s_cid=mm7017e4_w.
- Critchley, H. O. D., E. Babayev, S. E. Bulun, S. Clark, I. Garcia-Grau, P. K. Gregersen, A. Kilcoyne, et al. 2020. "Menstruation: Science and Society." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 223 (5): 624–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.004>.
- Dabbousi, A. A., J. El Masri, L. M. El Ayoubi, O. Ismail, B. Zreika, and P. Salameh. 2022. "Menstrual Abnormalities Post-COVID Vaccination: A Cross-Sectional Study on Adult Lebanese Women." *Irish Journal of Medical Science* 26:1–8. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03089-5>.
- Duijster, J. W., M. E. Schoep, T. E. Nieboer, R. Jajou, A. Kant, and F. van Hunsel. 2023. "Menstrual Abnormalities After COVID-19 Vaccination in the Netherlands: A Description of Spontaneous and Longitudinal Patient-Reported Data." *British Journal of Clinical Pharmacology* 89 (10): 3126–38. <https://doi.org/10.1111/bcp.15799>.
- Edelman, A., E. R. Boniface, E. Benhar, L. Han, K. A. Matteson, C. Favaro, J. T. Pearson, and B. G. Darney. 2022. "Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S." *Obstetrics & Gynecology* 139 (4): 481–9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004695>.
- Edelman, A., E. R. Boniface, V. Male, S. T. Cameron, E. Benhar, L. Han, K. A. Matteson, A. Van Lamsweerde, J. T. Pearson, and B. G. Darney. 2022. "Association Between Menstrual Cycle Length and COVID-19 Vaccination: Global, Retrospective Cohort Study of Prospectively Collected Data." *BMJ Medicine* 1 (1): e000297. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000297>.
- González, M., M. Al-Adib, A. B. Rodríguez, and C. Carrasco. 2024. "COVID-19 and Menstrual-Related Disturbances: A Spanish Retrospective Observational Study in Formerly Menstruating Women." *Frontiers in Global Women's Health* 5:1393765. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2024.1393765>.
- Hosoya, S., A. Piedvache, A. Nakamura, R. Nasu, M. Hine, S. Itoi, R. Yokomizo et al. 2023. "Prolongation of the Menstrual Cycle After Receipt of the Primary Series and Booster Doses of mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination." *Obstetrics & Gynecology*. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005476>.
- Islam, A., M. S. Bashir, K. Joyce, H. Rashid, I. Laher, and S. Elshazly. 2021. "An Update on COVID-19 Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome and Some Management Recommendations." *Molecules* 26 (16): 5004. <https://doi.org/10.3390/molecules26165004>.
- Kurmanova, A. M., G. M. Kurmanova, and V. N. Lokshin. 2016. "Reproductive Dysfunctions in Viral Hepatitis." *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 32 (sup2): 37–40. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232780>.
- Laganà, A. S., G. Veronesi, F. Ghezzi, M. M. Ferrario, A. Cromi, M. Bizzarri, S. Garzon, and M. Cosentino. 2022. "Evaluation of Menstrual Irregularities After COVID-19 Vaccination: Results of the MECOVAC Survey." *Open Medicine* 17 (1): 475–84. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0452>.
- Lee, K. M. N., E. J. Junkins, C. Luo, U. A. Fatima, M. L. Cox, and K. B. H. Clancy. 2022. "Investigating Trends in Those Who Experience Menstrual Bleeding Changes After SARS-CoV-2 Vaccination." *Science Advances* 8 (28): eabm7201. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7201>.
- Li, K., G. Chen, H. Hou, Q. Liao, J. Chen, H. Bai, S. Lee, et al. 2021. "Analysis of Sex Hormones and Menstruation in COVID-19 Women of Child-Bearing Age." *Reproductive Biomedicine Online* 42 (1): 260–7. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>.
- Liaquat, A., Z. Huda, S. Azeem, and H. Najeeb. 2022. "Post-COVID-19 Vaccine-Associated Menstrual Cycle Changes: A Multifaceted Problem for Pakistan." *Annals of Medicine & Surgery* 78:103774. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103774>.
- Long, B., R. Bridwell, and M. Gottlieb. 2021. "Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Associated with COVID-19 Vaccines." *American Journal of Emergency Medicine* 49:58–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.054>.
- Lopez Bernal, J., N. Andrews, C. Gower, E. Gallagher, R. Simmons, S. Thelwall, J. Stowe, et al. 2021. "Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against the B.1.617.2 (Delta) Variant." *New England Journal of Medicine* 385 (7): 585–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>.

- Lord, M., and M. Sahni. 2022. "Secondary Amenorrhea" in StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055>.
- Mahfouz, M. S., M. M. Abdelmageed, A. Y. Alqassim, T. K. M. Hakami, M. M. Alshekh, D. M. A. Hamithi, F. D. H. Alakhdar, N. M. Ayyashi, and R. M. A. Madkhali. 2023. "Menstrual Irregularities Associated with COVID-19 Vaccines Among Women in Saudi Arabia: A Survey During 2022." *Open Med (Wars)* 18 (1): 20230804. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0804>.
- Male, V. 2021a. "Effect of COVID-19 Vaccination on Menstrual Periods in a Retrospectively Recruited Cohort." *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266317>.
- Male, V. 2021b. "Menstrual Changes After COVID-19 Vaccination." *BMJ* 374:n2211. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>.
- McCarthy, M., and A. P. Raval. 2020. "The Peri-Menopause in a woman's Life: A Systemic Inflammatory Phase That Enables Later Neurodegenerative Disease." *Journal of Neuroinflammation* 17 (1): 317. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>.
- Merchant, H. 2021. "CoViD-19 Post-Vaccine Menorrhagia, Metrorrhagia or Postmenopausal Bleeding and Potential Risk of Vaccine-Induced Thrombocytopenia in Women." *BMJ* 373. <https://doi.org/10.1136/bmj.n958/rr-2>.
- MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). 2022. "Coronavirus Vaccine—Summary of Yellow Card Reporting." <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.
- Ministry of Health. 2022. "COVID-19 Vaccination Strategy." Government of Spain. <https://www.vacunacovid.gob.es>.
- Morgan, E. P. 2021. "Periods: Why women's Menstrual Cycles Have Gone Haywire." *The Guardian*, March 25. <https://www.theguardian.com/society/2021/mar/25/pandemic-periods-why-womens-menstrual-cycles-have-gone-haywire>.
- Mostaghimi, D., C. N. Valdez, H. T. Larson, C. C. Kalinich, and A. Iwasaki. 2022. "Prevention of Host-To-Host Transmission by SARS-CoV-2 Vaccines." *The Lancet Infectious Diseases* 22 (2): 52–8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00472-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00472-2).
- Muhaidat, N., M. A. Alshrouf, M. I. Azzam, A. M. Karam, M. Al-Nazer, and A. Al-Ani. 2022. "Menstrual Symptoms After COVID-19 Vaccine: A Cross-Sectional Investigation in the MENA Region." *International Journal of Women's Health* 14:395–404. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S352167>.
- NICHD (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development). 2021. "Amenorrhea." United States Government. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/amenorrhea>.
- Perricone, C., F. Ceccarelli, G. Neshet, E. Borella, Q. Odeh, F. Conti, Y. Shoenfeld, and G. Valesini. 2014. "Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Associated with Vaccinations: A Review of Reported Cases." *Immunologic Research* 60 (2–3): 226–35. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8597-x>.
- Popkin, B. M., S. Du, W. D. Green, M. A. Beck, T. Algaith, C. H. Herbst, R. F. Alsukait, M. Alluhidan, N. Alazemi, and M. Shekar. 2020. "Individuals with Obesity and COVID-19: A Global Perspective on the Epidemiology and Biological Relationships." *Obesity Reviews* 21 (11): e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>.
- Puhach, O., K. Adea, H. Hulo, P. Sattonnet, C. Genecand, A. Iten, F. Jacquérior, et al. 2022. "Infectious Viral Load in Unvaccinated and Vaccinated Individuals Infected with Ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2." *Nature Medicine* 28 (7): 1491–500. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01816-0>.
- Rahimi Mansour, F., A. Keyvanfar, H. Najafiabab, S. Rajaei Firouzabadi, S. Sefidgar, S. Hooshmand Chayijan, M. Tarom et al. 2023. "Menstrual Disturbances Following COVID-19 Vaccination: A Probable Puzzle About the Role of Endocrine and Immune Pathways." *Journal of Reproductive Immunology* 158:103952. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103952>.
- Robinson, O., and R. Schraer. 2021. "Covid Vaccine: Period Changes Could Be a Short-Term Side Effect." *British Broadcasting Corporation*, May 13. <https://www.bbc.com/news/health-56901353>.
- Rodriguez Quejada, L., M. F. Toro Wills, M. C. Martínez-Ávila, and A. F. Patiño-Aldana. 2022. "Menstrual Cycle Disturbances After COVID-19 Vaccination." *Womens Health (Lond)* 18:17455057221109375. <https://doi.org/10.1177/17455057221109375>.
- Schoenbaum, E. E., D. Hartel, Y. Lo, A. A. Howard, M. Floris-Moore, J. H. Arnsten, and N. Santoro. 2005. "HIV Infection, Drug Use, and Onset of Natural Menopause." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 41 (10): 1517–24. <https://doi.org/10.1086/497270>.
- Sharma, O., A. A. Sultan, H. Ding, and C. R. Triggie. 2020. "A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19." *Frontiers in Immunology* 11:585354. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>.
- Sharp, G. C., A. Fraser, G. Sawyer, G. Kountourides, K. E. Easey, G. Ford, Z. Olszewska, et al. 2022. "The COVID-19 Pandemic and the Menstrual Cycle: Research Gaps and Opportunities." *International Journal of Epidemiology* 51 (3): 691–700. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>.
- Silveira, M. M., G. M. S. Garcia Moreia, and M. Mendonça. 2021. "DNA Vaccines Against COVID-19: Perspectives and Challenges." *Life Sciences* 267:267. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>.
- Singanayagam, A., S. Hakki, J. Dunning, K. J. Madon, M. A. Crone, A. Koycheva, N. Derqui-Fernandez, et al. 2022. "ATACCC Study Investigators. Community Transmission and Viral Load Kinetics of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) Variant in Vaccinated and Unvaccinated Individuals in the UK: A Prospective, Longitudinal, Cohort Study." *The Lancet Infectious Diseases* 22 (2): 183–95. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4).

- Sualeh, M., M. R. Uddin, N. Junaid, M. Khan, A. Pario, and Q. Ain. 2022. "Impact of COVID-19 Vaccination on Menstrual Cycle: A Cross-Sectional Study from Karachi, Pakistan." *Cureus* 14 (8): e28630. <https://doi.org/10.7759/cureus.28630>.
- Tandon, A., N. Kumar, S. Aggarwal, Y. Anjana, M. P. Sachdeva, V. Gupta, and G. Trilok-Kumar. 2023. "Assessing Menstrual Changes Among Young Indian Females Post-SARS-CoV-2 Vaccination." *Cureus* 15 (12): e50025. <https://doi.org/10.7759/cureus.50025>.
- TGA (Therapeutic Goods Administration). 2022. "COVID-19 Vaccine Safety Report." Australia Government. <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-safety-report-06-10-2022>.
- Trogstad, L., I. Laake, A. H. Robertson. 2021. "Increased Incidence of Menstrual Changes Among Young Women After Coronavirus Vaccination." Norwegian Institute of Public Health. www.fhi.no/en/studies/ungvoksen/increased-incidence-of-menstrual-changes-among-young-women/.
- Trogstad, L., I. Laake, A. H. Robertson, S. Mjaaland, I. H. Caspersen, L. K. Juvet, P. Magnus, K. Blix, and B. Feiring. 2023. "Heavy Bleeding and Other Menstrual Disturbances in Young Women After COVID-19 Vaccination." *Vaccine* 41 (36): 5271–82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.088>.
- VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System). 2021. "NOT-HD-21-035: Notice of Special Interest (NOSI) to Encourage Administrative Supplement Applications to Investigate COVID-19 Vaccination and Menstruation (Admin Supp Clinical Trial Optional)." United States Government. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HD-21-035.html>.
- Wang, S., J. Mortazavi, J. E. Hart, J. A. Hankins, L. M. Katuska, L. V. Farland, A. J. Gaskins, et al. 2022. "A Prospective Study of the Association Between SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination with Changes in Usual Menstrual Cycle Characteristics." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 227 (5): 739.1–1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.003>.

4.1.3. Características y factores de salud asociados a los cambios menstruales tras la vacunación COVID-19: un estudio observacional retrospectivo español en mujeres menstruantes

Characteristics and health factors influencing menstrual changes after COVID-19 vaccination: A Spanish retrospective observational study in currently menstruating women

Women's Health

Volume 21: 1–15

© The Author(s) 2025

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/17455057251406958

journals.sagepub.com/home/whe



Miriam Al-Adib^{1,2}, Ana B. Rodríguez¹ and Cristina Carrasco¹

Abstract

Background: There is increasing evidence that menstrual changes (MC) should be considered as an adverse event resulting from COVID-19 vaccination. However, the contributing health factors are still poorly understood.

Objectives: The aim was to analyze the characteristics and factors influencing MC after the administration of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine.

Design & Methods: A retrospective observational study of currently menstruating women ($N=14,550$) in Spain was conducted during the month of December 2021 using an online survey. Among others, general characteristics of the menstrual cycle, medical history, and adverse events following vaccination—including MC—were recorded. Bivariate logistic regression analysis was performed to determine the influencing factors.

Results: 45.0%–50.9% of respondents reported experiencing mostly transient MC after both doses of COVID-19 vaccine, including different spotting (41.6%–49.0%), longer periods (26.5%–29.5%) and/or heavier flow (28.7%–31.6%). Binary logistic regression analysis showed that some of the inter-individual factors that may be involved in this unexpected event are age (dose 2: adjusted odds ratio (aOR): 1.02; 95% confidence intervals (CI): 1.02–1.03), heavy menstrual flow (dose 1: aOR: 1.12; 95% CI: 1.00–1.25), use of short- (dose 1: aOR: 1.38; 95% CI: 1.24–1.54) to medium-term contraception (dose 1: aOR: 1.31; 95% CI: 1.09–1.57), number of previous pregnancies (dose 1: aOR: 1.11; 95% CI: 1.03–1.19), pre-existing diagnoses of certain clinical conditions—including endometriosis (dose 1: aOR: 1.33; 95% CI: 1.11–1.59)—and suffering from other vaccine adverse events.

Conclusion: Currently menstruating women may experience MC after COVID-19 vaccination. Further research is warranted to address the influencing factors, considering their heterogeneity according to the geographical background of the target population. This kind of evidence could prove instrumental in the context of future viral outbreaks, helping healthcare professionals to provide scientifically up-to-date information to patients for making informed decisions regarding their well-being, particularly in societies where menstruation remains a taboo subject.

Plain Language Summary

COVID-19 vaccination in currently menstruating women

Health-related factors such as age, heavy menstrual flow, contraception, previous pregnancy, endometriosis, and other vaccine-related adverse events may underlie menstrual changes after COVID-19 vaccination.

¹Grupo de Neuroinmunofisiología y Crononutrición, Departamento de Fisiología, Universidad de Extremadura, Badajoz, Spain

²Obstetrics & Gynecology clinics “Miriam Gine,” Almendralejo-Madrid-Marbella, Spain

Corresponding author:

Cristina Carrasco, Department of Physiology, Faculty of Medicine & Health Sciences, Universidad de Extremadura, Avda. de Elvas s/n, Badajoz 06006, Spain.
Email: ccarom@unex.es



Keywords

SARS-CoV-2 vaccine, COVID-19, reproductive health, pregnancy, endometriosis, contraception, adverse effects

Date received: 15 April 2025; revised: 3 November 2025; accepted: 17 November 2025

Background

The menstrual cycle is a sign of a woman's health and fertility. It is controlled by the complex functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which can be affected by a variety of stressors.^{1,2} Nevertheless, any abnormal changes should not be ignored,^{3,4} even in the context of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, probably the most challenging public health emergency faced by modern society.

Over the past 4 years, a significant number of studies^{1,2,5–19} and reports from national public health surveillance agencies^{20–24} have claimed that menstrual changes (MC) should be considered as adverse events resulting from COVID-19 vaccination. While the vaccine against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was undoubtedly one of the most significant preventive strategies to halt the progression of the pandemic, it is crucial that we continue to analyze the factors influencing the occurrence of related side effects. This will allow us to understand how this, and other new vaccines, may affect the reproductive health of both sexes and, consequently, to provide scientifically based medical advice to those patients who seek help for this unexpected health event.

To date, several transient MC have been described in currently menstruating women after receiving the SARS-CoV-2 vaccine, including those related to menstrual cycle length^{5,6–9,12,14,15,17–19}—including period length,^{5,10,16,17} menstrual flow,^{5,6,10–12,14–17} and other menstrual irregularities.^{2,5,6,12,13,15,16,18} In the context of limited understanding of menstrual physiology, it is conceivable that neuro-immune-endocrine interactions may underpin the observed phenomenon.^{5,25,26} However, little is known about the health factors that may be associated with its occurrence. The expected outcomes of this study include improving outbreak preparedness, strengthening evidence-based clinical practice, and fostering trust by validating and responding to patient-reported side effects. The aim of this study is to contribute to the existing body of scientific knowledge by analyzing the characteristics of this unexpected event in one of the most affected countries, Spain, and the factors that may have influenced it.

Materials and methods

Experimental design

An online survey (Microsoft Forms[®]; Microsoft Corporation, Washington, DC, USA) was used to conduct

a retrospective, observational study of adult Spanish women. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of the University of Extremadura (ref. 180/2021). The reporting of this study conforms to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement.²⁷ Accordingly, a completed STROBE checklist is provided as a Supplemental Material to ensure comprehensive and transparent reporting of the study design, methods, results, and interpretation.

Recruitment, data collection, and participants

The online survey was launched in Spain in December 2021. Recruitment was done through social networks using the snowball method. Only participants who agreed to be contacted by the research group by email for additional data collection gave electronic informed consent. A total of 17,512 people were recruited within 15 days irrespective of their menstrual status. From this larger sample, the research team identified data from a subpopulation of currently menstruating women as being of interest and thus selected them for the present analysis ($N=14,550$). Inclusion criteria were women: (1) over 18 years of age, (2) being currently menstruating women, and (3) who had received at least one dose of COVID-19 vaccine (Figure 1). Exclusion criteria included age <18 years, unvaccinated, formerly menstruating women and incomplete surveys.

Survey information

Based on the study by Lee et al.,¹⁰ the research team designed a customized questionnaire with 56 multiple-choice and text-entry questions divided into 6 sections regarding (1) the general characteristics of the menstrual cycle—or its absence and the cause, (2) SARS-CoV-2 infection, (3) COVID-19 vaccine, (4) menstrual experiences both after the SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination compared to the expected period symptoms—for example, shorter/longer/same, heavier/lighter/same. . . , (5) other MC—for example, spotting, breast pain, hot flashes, premenstrual syndrome, and other bleeding, (6) time between infection/vaccination and MC, (7) duration of MC, (8) adverse events of each vaccine dose, (9) reproductive history, (10) medical history, and (11) demographics. Some modifications were made to the original survey instrument to adapt it to the national

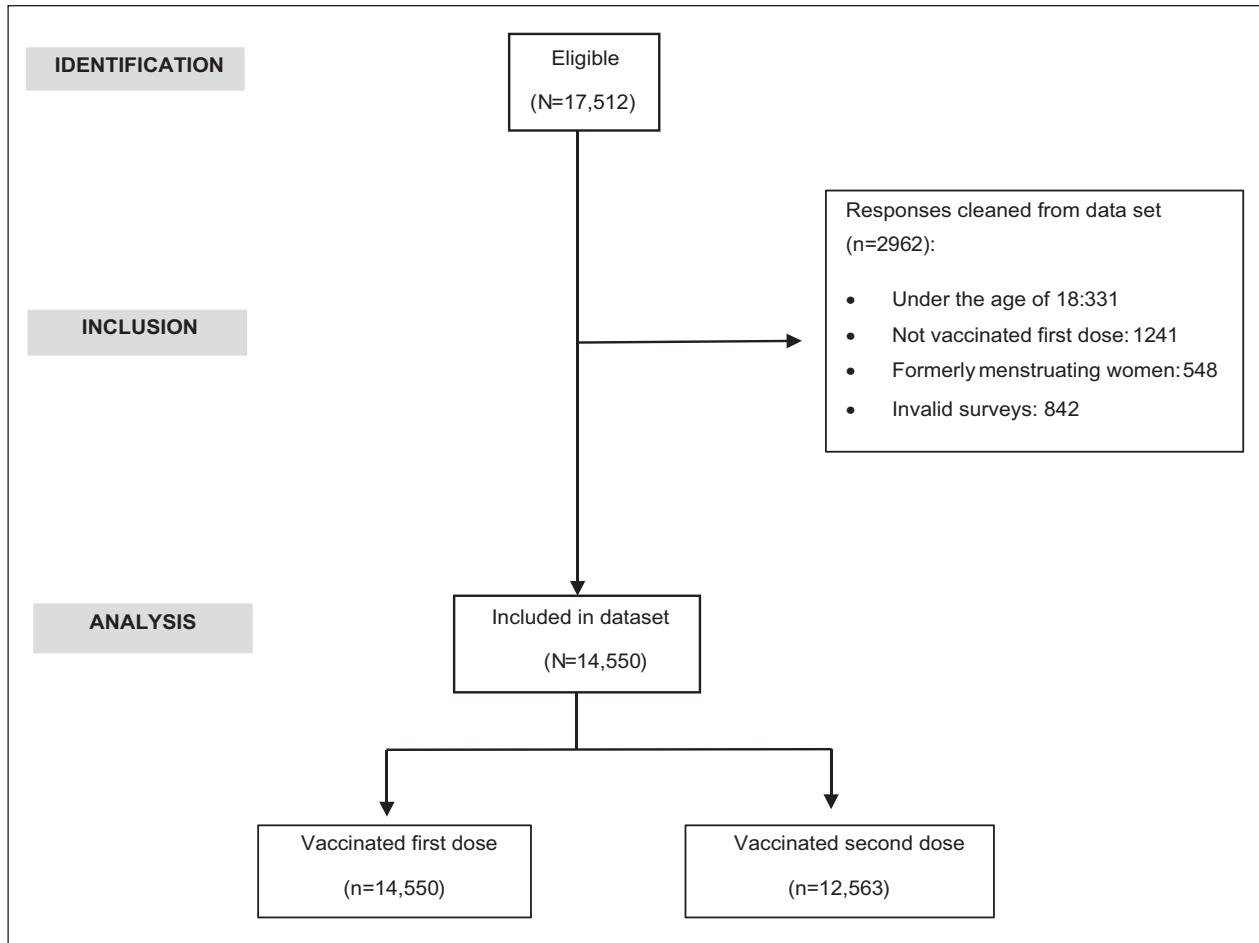


Figure 1. STROBE flow diagram.

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

context, including the two most used contraceptives in Spain: combined hormonal contraceptives and nonhormonal intrauterine device. The survey took 20–25 min to complete.

Statistical analysis

Participants were grouped according to the occurrence (MC subgroup) or non-occurrence (n-MC subgroup) of MC after COVID-19 vaccination. Quantitative variables were expressed as median and interquartile range, while qualitative variables were expressed as number of participants and frequency (%). Statistical analysis includes chi-square, Mann-Whitney U, and McNemar mid- p tests. Subsequently, bivariate logistic regression analysis was performed to investigate possible associations between the occurrence of MC following vaccination (dependent variable) and the independent variables that were significant ($p \leq 0.05$) in the previous analyses. Results were presented as adjusted odds ratios with 95% confidence intervals (CI). The above analyses were performed with the Statistical

Package for Social Sciences (SPSS v.25; IBM, New York, NY, USA) for Windows. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Anthropometric characteristics and medical history

65.2% of the study participants ($N=14,550$, age: 33.0 (28.0–38.0)) had normal weight (body mass index, BMI: 22.8 (20.7–25.7)). Focusing on medical history, 23.0% had a diagnosis of non-autoimmune conditions and 8.9% of autoimmune diseases, both cases mainly related to thyroid. Regarding gynecological history, most women reported regular menstrual cycle (87.7%) and menstruation lasting 3–5 days (60.6%) with moderate flow (58.6%). Hormonal contraception (14.5%) was the most used method. 32.3% had a diagnosis of gynecological disease, the most common being polycystic ovary syndrome (43.6%) and endometriosis (12.4%; Table 1).

Table 1. Anthropometric characteristics and medical history of the study population (currently menstruating women, N= 14,550).

Variable	Category	Total (N= 14,550)
Age (years) ^a	—	33.0 (28.0–38.0)
Weight (kg) ^a	—	62.0 (55.0–70.0)
Height (cm) ^a	—	165.0 (160.0–169.0)
BMI ^{a,b}	—	22.8 (20.7–25.7)
	Underweight	762 (5.2)
	Normal weight	9482 (65.2)
	Pre-obesity/overweight	2880 (19.8)
	Obesity I	982 (6.7)
	Obesity II	307 (2.1)
	Obesity III	137 (1.0)
Medical history ^{a,b}		
Autoimmune diseases		
Diagnosis	Yes	1299 (8.9)
	No	13,251 (91.1)
Comorbidity	Yes	127 (0.9)
	No	1172 (8.1)
Types	Thyroid	529 (3.6)
	Gastrointestinal	317 (2.2)
	Dermatological	231 (1.6)
	Rheumatic/articular	90 (0.6)
	None of the above	194 (1.3)
Other clinical conditions		
Diagnosis	Yes	3340 (23.0)
	No	11,210 (77.0)
Comorbidity	Yes	605 (4.2)
	No	2735 (18.8)
Types	Thyroid	13 (9.6)
	Gynecological	925 (6.4)
	Respiratory	455 (3.1)
	Neurological/mental	396 (2.7)
	Gastrointestinal	232 (1.6)
	HPV	179 (1.2)
	Cardiovascular	90 (0.6)
	Rheumatic/articular	94 (0.6)
	Dermatological	78 (0.5)
	Cancer	62 (0.4)
	None of the above	674 (4.6)
Allergies		
Diagnosis	Yes	4848 (33.3)
	No	9702 (66.7)
COVID-19		
Diagnosis	Yes	2404 (16.5)
	No	12,146 (83.5)
Gynecological history ^{a,b}		
Menarcheal Age	—	12.0 (11.0–14.0)
Menstrual cycle		
Length	Regular	12,755 (87.7)
	Irregular	1975 (12.3)
Period length	1–3 days	2252 (15.5)
	3–5 days	8830 (60.7)
	>5 days	3338 (22.9)
	Others	130 (0.9)
Period flow	Light	2707 (18.6)
	Moderate	8520 (58.6)
	Heavy	3323 (22.8)

(continued)

Table 1. (continued)

Variable	Category	Total (N = 14,550)
Current/past use of contraceptives		
Time of use	<10 years	1926 (13.2)
	≥10 years	562 (3.9)
Types	None	12,009 (82.5)
	Hormonal	2112 (14.5)
	IUD (nonhormonal)	429 (2.9)
Reproduction		
Have you been pregnant?	Yes	4715 (32.4)
	No	9834 (67.6)
No. of pregnancies	0–2	3634 (25.0)
	>2	1056 (7.3)
No. of children	1–2	3706 (25.5)
	>2	263 (1.8)
Diseases		
Diagnosis	Yes	4696 (32.3)
	No	9854 (67.7)
Comorbidity	Yes	847 (18.0)
	No	3849 (82.0)
Types	PCOS	2074 (43.6)
	Endometriosis	582 (12.4)
	Menorrhagia	1595 (11.0)
	Fibroids	351 (7.5)
	Adenomyosis	75 (1.6)
	Uterine bleeding	76 (0.5)
	None of the above	954 (20.3)

BMI: body mass index; HPV: human papillomavirus; IUD: intrauterine device; PCOS: polycystic ovary syndrome.

^aValues are expressed as median (interquartile range).

^bValues are expressed as *n* (%).

Table 2. COVID-19 vaccination of the study population (currently menstruating women, N = 14,550), according to the dose received.

Variable	Category	Dose 1 (n = 14,550)	Dose 2 (n = 12,563)
Vaccination	Yes	14,550 (100.0)	12,563 (86.3)
	No	0 (0)	1987 (13.7)
Brand	Pfizer-BioNTech	9509 (65.4)	8540 (68.0)
	Moderna	2643 (18.2)	2352 (18.7)
	Oxford-AstraZeneca	1873 (12.9)	1562 (12.4)
	None of the above	525 (3.6)	109 (0.9)

Values are expressed as *n* (%).

Impact of vaccination on the menstrual health of currently menstruating women

On the other hand, most participants received the Pfizer-BioNTech Company[®] (New York, USA) vaccine. Moderna Spikevax[®] (Cambridge, USA) and Oxford-AstraZeneca[®] (Cambridge, UK) vaccines followed (Table 2).

Comparative analysis of the occurrence of MC and other adverse events after COVID-19 vaccination. Compared to the first dose (45.0%), a significantly higher percentage (50.9%) of women experienced MC after the second dose

(Figure 2(a)–(g)), as well as the simultaneous occurrence of two or more symptoms (Figure 2(b)), mainly spotting. Focusing on changes in menstrual bleeding, there were also significant differences between doses. For example, after the second dose, more women reported longer periods (Figure 3(a)), and heavier flow (Figure 3(b)). In addition, 30.6% of women reported that these changes had lasted “to date” (versus 17.1% for the first dose; Figure 3(d)).

The occurrence of two or more adverse events was also significantly more frequent after the second dose (Figure 4(b)). The most common were fatigue (Figure 4(d)), fever (Figure 4(e)), and headache (Figure 4(f)).

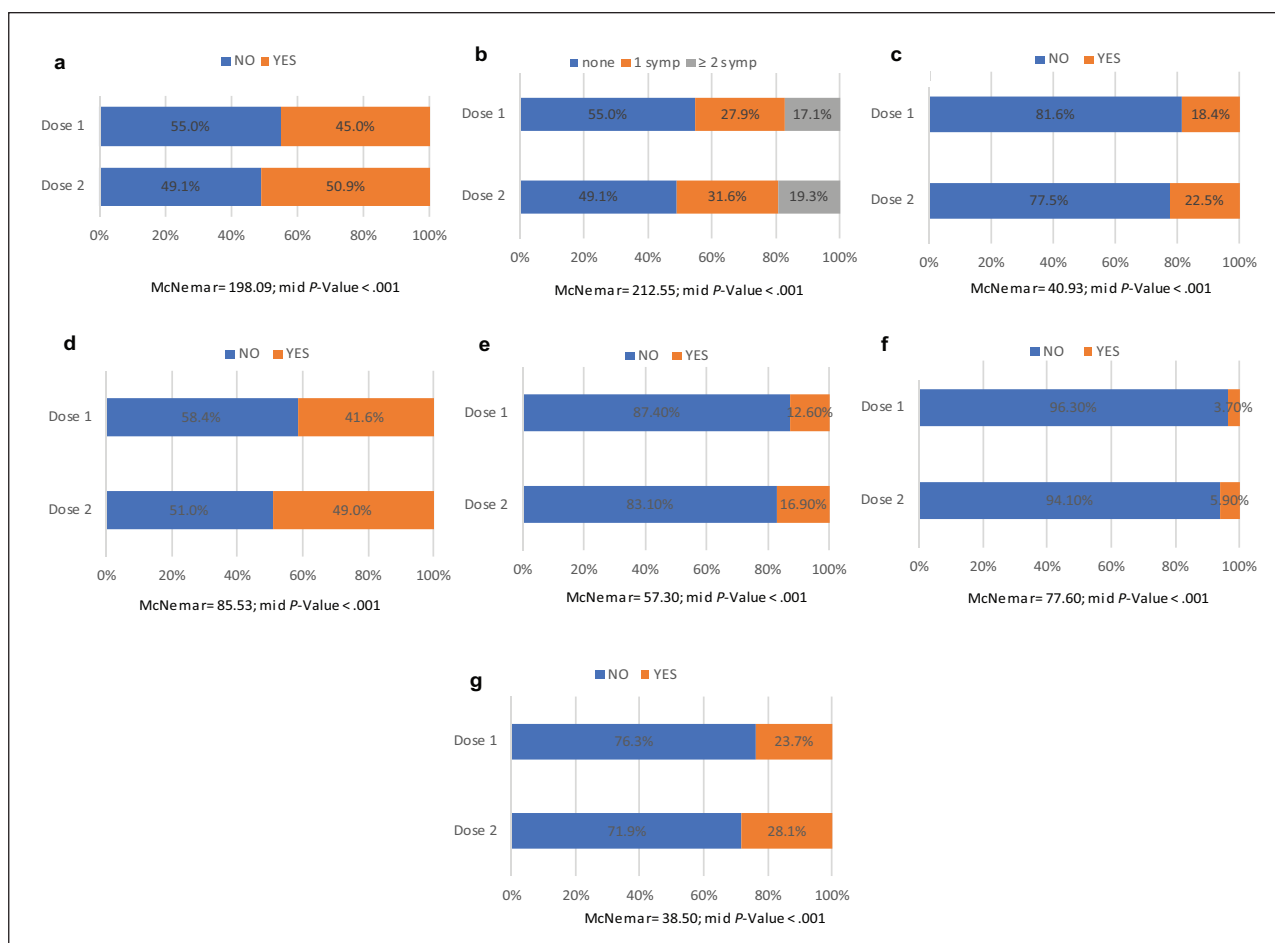


Figure 2. Comparison between vaccine doses of frequencies (%) for variables related to MC (currently menstruating women, $n = 12,563$). (a) Occurrence of MC; (b) number of symptoms related to the MC; (c) spotting; (d) different spotting; (e) breast pain; (f) hot flushes; (g) premenstrual syndrome. Symp: symptoms; MC: menstrual change.

Factors associated with the occurrence or not of MC after COVID-19 vaccination. Table 3 shows the comparative analysis between the subgroups. Compared to the n-MC subgroup, women who experienced MC after receiving the two doses were heavier, with significant differences in the BMI category “pre-obesity/overweight.” These women were also significantly older than those who did not report MC after dose 2. The prevalence of some non-autoimmune clinical conditions was significantly higher in the MC subgroup according to the dose considered, such as rheumatic/articular and other conditions (dose 1), infectious (dose 2), and neurological/mental and gastrointestinal disorders (doses 1 & 2). In addition, allergies were observed to be more common in this subgroup compared to the n-MC subgroup (dose 1). For COVID-19, significant differences between subgroups were observed for both diagnosis (dose 2) and non-common vaccine brands (doses 1 & 2).

Focusing on the data on gynecological history (Table 3), menarcheal age was significantly lower in MC women compared to those in the n-MC subgroup (dose 2).

Regarding menstrual cycle characteristics, a significantly higher percentage of women with irregular length (dose 1), period length of more than 5 days or other (doses 1 & 2), and heavy flow (doses 1 & 2) was observed in the MC subgroup compared to the n-MC subgroup. Moreover, significant differences between the subgroups were detected for both doses in terms of duration of use and type of contraceptive, as well as previous pregnancies, which were more common in the MC subgroup. Endometriosis and uterine bleeding were also more frequently observed in this subgroup. Finally, those who experienced MC after both doses were more likely to experience adverse events.

Binary logistic regression analysis for dose 1 (Table 4) showed that factors influencing MC after COVID-19 vaccination in currently menstruating women may include heavy menstrual flow, the phase of the menstrual cycle at the time of vaccination, heavy period flow, the presence of certain clinical conditions—rheumatic/articular, neurological/mental or gastrointestinal non-autoimmune conditions, and endometriosis—use of short- to medium-term

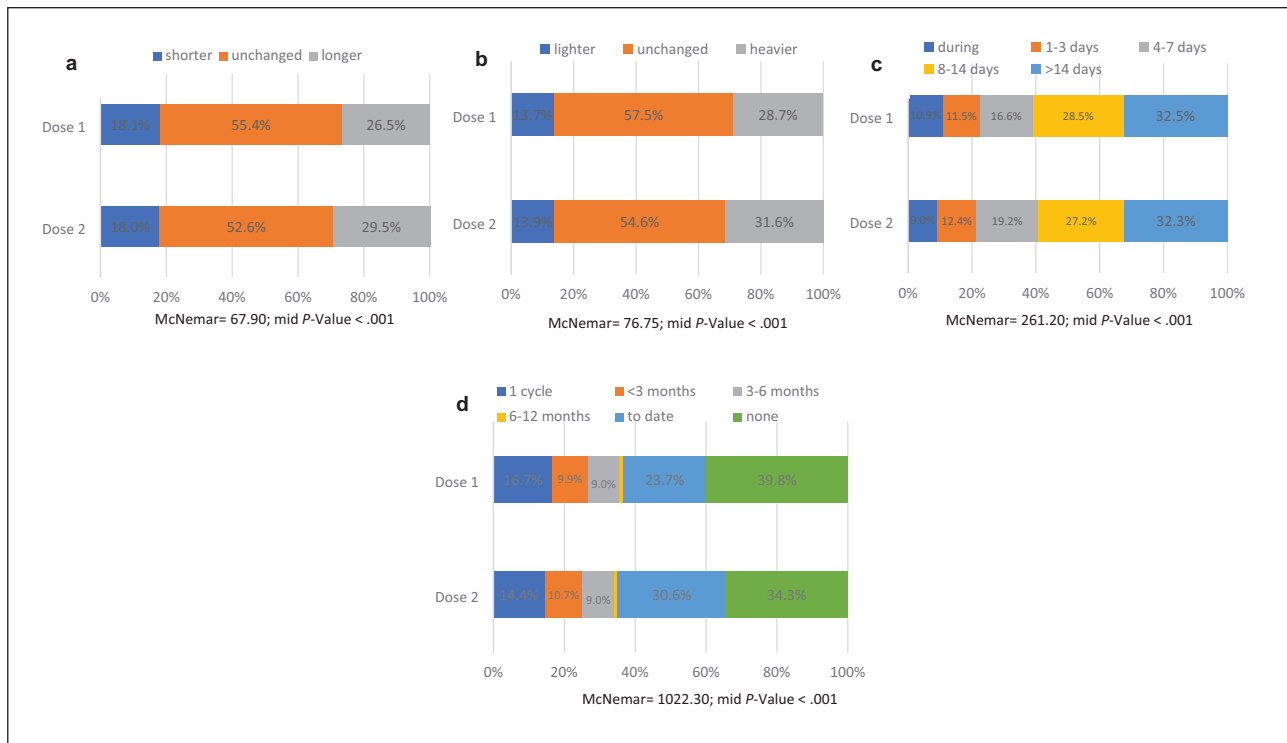


Figure 3. Comparison between vaccine doses of frequencies (%) for variables related to menstrual bleeding changes (currently menstruating women, $n = 12,563$). (a) Length; (b) flow; (c) time between vaccination and period; (d) duration of menstrual bleeding changes.

Symp: symptoms.

contraception, having been pregnant more than two times, and experiencing vaccine adverse events such as fatigue, headache, nausea, swollen glands, breast lumps, and others.

On the other hand, the age, phase of the menstrual cycle at the time of vaccination, previous diagnosis of an infectious disease, experiencing MC after the first dose, and suffering from some adverse events—for example, fatigue, fever, headache, nausea, swollen glands, breast lumps, and others—may be some of the factors associated with MC after receiving the second dose (Table 5).

Discussion

Currently menstruating women may experience MC, most commonly in the 2 weeks after receiving the COVID-19 vaccine. Inter-individual factors influencing this unexpected event may include age, heavy menstrual flow, use of short- to medium-term contraception, number of previous pregnancies, pre-existing diagnoses of certain clinical conditions—including endometriosis—and suffering from other vaccine adverse events.

Our findings add to a growing body of research showing that currently menstruating women may experience MC. As in our study, other authors have found changes in menstrual bleeding patterns, reporting longer periods^{5,20}

and/or heavier flow^{5,6,10–12,14–17} than usual in vaccinated women. Although evidence suggests that these MC are mostly transient in nature,^{5,7–9,12,15,17,18,20} a non-negligible percentage of women reported suffering from them for more than 12 months.

Consistent with previous studies,^{5,12,14,16–18,20} the occurrence of MC seems to be significantly higher after the second dose of the vaccine. This was also observed in our study of formerly menstruating women.²⁵ For Male et al.,²⁶ the interval between doses (3–4 weeks in the case of Spain)²⁸ may explain this additive effect, suggesting the importance of the phase of the menstrual cycle at the time of vaccination, later confirmed by binary logistic regression. Further research is needed, however, because of conflicting results.^{8,12} It should be remembered that the menstrual cycle is controlled by a complex hormonal process that varies at different stages and can be influenced by several internal and external factors.^{3–5} In the past, vaccinations against other viruses^{29–32} have also been associated with MC. Thus, human papilloma vaccine has been linked to premature ovarian insufficiency and increased number of hospital visits for abnormal amount of menstrual bleeding.³³ On the other hand, viral infections have also been reported to induce reproductive alterations.^{34–36} In the case of SARS-CoV-2 infection, similar percentages of vaccinated women with MC were observed regardless of prior

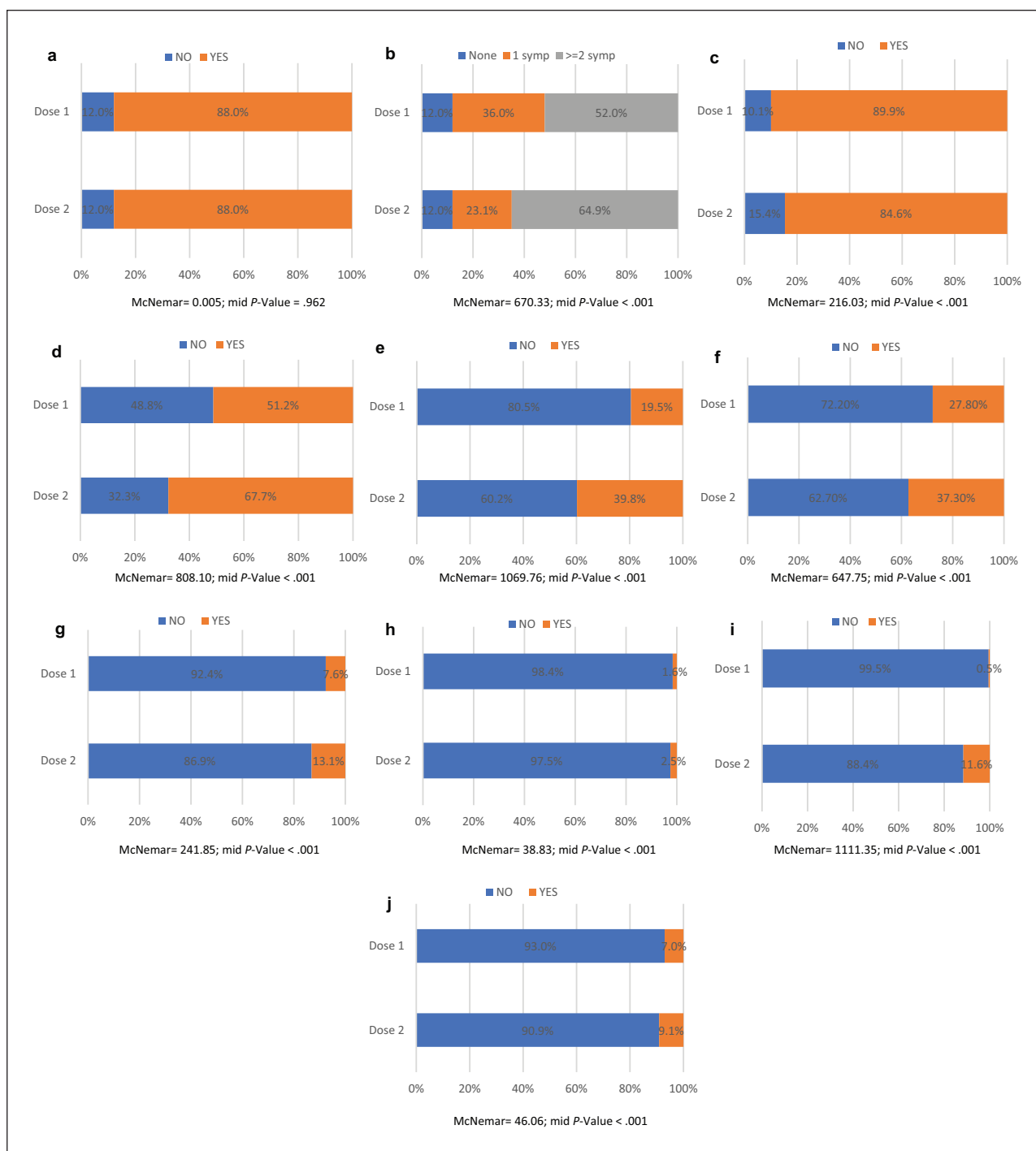


Figure 4. Comparison between vaccine doses of frequencies (%) for variables related to other adverse events (currently menstruating women, $n = 12,563$). (a) Occurrence of other adverse events; (b) number of adverse events; (c) arm pain; (d) fatigue; (e) fever; (f) headache; (g) nausea, (h) breast lumps; (i) swollen glands; (j) others adverse events. Symp: symptoms.

infection history⁵⁻¹³; however, Muhaidat et al.⁵ found a significant association between post-vaccination menstrual abnormalities and the severity of COVID-19. For their part, Li et al.³⁷ conclude that the average sex hormone concentrations and the ovarian reserve did not significantly change in those COVID-19 women of child-bearing

age who experienced temporary MC. Our recent research indicate that SARS-CoV-2 infection may also result in menstrual-related disturbances in formerly menstruating women, including unexpected vaginal bleeding and spotting. Our analysis revealed that perimenopausal status and a history of menorrhagia are associated with an increased

Table 3. Differences in the study variables according to the dose received and the occurrence or not of MC after COVID-19 vaccination (currently menstruating women: n = 14,550 (dose 1); n = 12,563 (dose 2)).

Variable	Category	Dose 1				Dose2				
		n-MC (n=7855)	MC (n=6695)	χ^2	p value	n-MC (n=6170)	MC (n=6393)	χ^2	p value	
Age (years) ^a Weight (kg) ^a Height (cm) ^a BMI ^{a,b}	—	33.0 (28.0–38.0)	33.0 (28.0–39.0)	—	0.24	32.0 (27.0–38.0)	33.0 (28.0–39.0)*	—	0.001	
	—	61.0 (55.0–70.0)	62.0 (55.5–70.0)*	—	0.001	61.0 (55.0–70.0)	62.0 (56.0–71.0)*	—	0.001	
	—	165.0 (160.0–169.0)	165.0 (160.0–169.0)	—	0.92	165.0 (160.0–169.0)	165.0 (160.0–169.0)	—	0.20	
	—	22.6 (20.6–25.5)	23.0 (20.8–25.9)*	—	0.001	22.6 (20.6–25.5)	22.9 (20.8–26.0)*	—	0.001	
Underweight Normal weight Pre-obesity/overweight Obesity I Obesity II Obesity III	Underweight	419 (5.3)	330 (4.9)	16.28	0.006	320 (5.2)	322 (5.0)	23.11	0.001	
	Normal weight	5153 (65.6)	4212 (62.9)*	—	—	4086 (66.2)	3985 (62.3)*	—	—	
	Pre-obesity/overweight	1460 (18.6)	1384 (20.7)*	—	—	1115 (18.1)	1347 (21.1)*	—	—	
	Obesity I	500 (6.4)	468 (7.0)	—	—	402 (6.5)	449 (7.0)	—	—	
Medical history ^b Autoimmune diseases	Obesity II	172 (2.2)	135 (2.0)	—	—	129 (2.1)	136 (2.1)	—	—	
	Obesity III	70 (0.9)	67 (1.0)	—	—	59 (1.0)	63 (1.0)	—	—	
Types	Thyroid	293 (3.7)	236 (3.5)	0.04	0.84	236 (3.8)	225 (3.5)	1.00	0.32	
	Dermatological	128 (1.6)	103 (1.5)	0.01	0.91	107 (1.7)	101 (1.6)	0.43	0.51	
	Gastrointestinal	169 (2.2)	148 (2.2)	0.51	0.48	135 (2.2)	146 (2.3)	0.27	0.60	
	Rheumatic/articular	54 (0.7)	36 (0.5)	0.96	0.33	44 (0.7)	40 (0.6)	0.32	0.57	
	None of the above	110 (1.4)	84 (1.3)	0.25	0.62	83 (1.3)	89 (1.4)	0.10	0.75	
	Types	Gynecological	481 (6.1)	444 (6.6)	2.24	0.14	380 (6.2)	435 (6.8)	0.32	0.57
		Rheumatic/articular	227 (2.9)	228 (3.4)*	7.30	0.007	33 (0.5)	54 (0.8)	2.23	0.14
		Thyroid	170 (2.2)	151 (2.3)	1.32	0.25	136 (2.2)	141 (2.2)	1.35	0.25
		Neurological/mental	164 (2.1)	232 (3.5)*	12.97	0.001	24 (0.4)	33 (0.5)†	5.83	0.02
		Respiratory	7 (2.1)	7 (3.3)	0.00	0.99	189 (3.1)	206 (3.2)	0.78	0.38
Gastrointestinal		102 (1.3)	130 (1.9)	3.52	0.06	78 (1.3)	127 (2.0)†	5.32	0.02	
HPV		99 (1.3)	80 (1.2)	2.20	0.14	75 (1.2)	75 (1.2)	1.13	0.29	
Blood		68 (0.9)	54 (0.8)	1.72	0.19	53 (0.9)	54 (0.8)	0.63	0.43	
Food intolerance/allergy		66 (0.8)	80 (1.2)	1.35	0.25	52 (0.8)	80 (1.3)	2.28	0.12	
Cardiovascular		51 (0.6)	39 (0.6)	1.70	0.20	30 (0.5)	45 (0.7)	1.04	0.31	
Allergies	Cancer	41 (0.5)	21 (0.3)*	6.65	0.01	25 (0.4)	30 (0.5)	0.03	0.96	
	Dermatological	37 (0.5)	41 (0.6)	0.20	0.70	27 (0.4)	42 (0.7)	1.26	0.26	
	Infectious	29 (0.4)	41 (0.6)	2.06	0.15	15 (0.2)	40 (0.6)*	7.74	.005	
	Kidney	28 (0.4)	32 (0.5)	0.26	0.61	24 (0.4)	33 (0.5)	0.32	0.57	
	None of the above	338 (4.3)	336 (5.0)	0.02	0.89	271 (4.4)	330 (5.2)	0.15	0.70	
	COVID-19	2553 (32.5)	2295 (34.3)†	5.14	0.02	2030 (32.9)	2196 (34.4)	2.95	0.09	
	Diagnosis Vaccine brand	—	1268 (16.1)	1136 (17.0)	1.79	0.18	460 (7.5)	390 (6.1)*	9.14	.003
		Pfizer-BioNTech	5189 (66.1)	4320 (64.5)	10.22	0.02	4161 (67.4)	4379 (68.5)	9.68	0.02
		Moderna	1433 (18.2)	1210 (18.1)	—	—	1141 (18.5)	1211 (18.9)	—	—
		Oxford-AstraZeneca	979 (12.5)	894 (13.4)	—	—	802 (13.0)	760 (11.9)	—	—
None of the above	254 (3.2)	271 (4.0)†	—	—	66 (1.1)	43 (0.7)†	—	—		

(continued)

Table 3. (continued)

Variable	Category	Dose 1			Dose 2				
		n-MC (n = 7855)	MC (n = 6695)	χ^2	p value	n-MC (n = 6170)	MC (n = 6393)	χ^2	p value
Gynecological history ^{a,b}	—	12.0 (11.0–14.0)	12.0 (11.0–14.0)	—	0.34	12.0 (11.0–14.0)	12.0 (11.0–13.0)*	—	.006
Menarcheal age	Regular	6934 (88.3)	5824 (86.9) [†]	5.91	0.02	5419 (87.8)	5614 (87.8)	0.001	0.98
Menstrual cycle length	Irregular	921 (11.7)	874 (13.1) [†]	13.70	0.003	751 (12.2)	779 (12.2)	14.351	0.002
Period length	1–3 days	1201 (15.3)	3978 (59.4) [†]			963 (15.6)	3841 (60.1) [†]		
	3–5 days	4852 (61.8)	1592 (23.8) [†]			3819 (61.9)	1518 (23.7) [†]		
	>5 days	1746 (22.2)	74 (1.1) [†]			1347 (21.8)	71 (1.1) [†]		
Period flow	None of the above	56 (0.7)				41 (0.7)			
	Light	1464 (18.6)	1243 (18.6)	14.97	0.001	1176 (19.1)	1142 (17.9)	23.37	0.001
	Moderate	4692 (59.7)	3828 (57.2) [*]			3689 (59.8)	3668 (57.4) [*]		
	Heavy	1699 (21.6)	1624 (24.3) [*]			1305 (21.2)	1583 (24.8) [*]		
Agreement between observed/expected period dates	Yes	6236 (79.4)	3363 (50.2) [*]	1373.7	0.001	4724 (76.6)	3232 (50.6) [*]	923.6	0.001
	No	1604 (20.4)	3319 (49.6) [*]			1430 (23.2)	3153 (49.3) [*]		
Current/past use of contraceptives	<10 years	929 (11.8)	997 (14.9) [†]	3.99	0.05	754 (12.2)	894 (14.0) [†]	8.94	0.01
Duration	≥10 years	298 (3.8)	264 (3.9) [†]			239 (3.9)	256 (4.0)		
Types	None	6600 (84.0)	5409 (80.8) [*]	28.36	0.001	5515 (83.5)	5216 (81.6) [*]	13.30	0.001
	Hormonal	1057 (13.5)	1055 (15.8) [*]			864 (14.0)	960 (15.0)		
	IUD (nonhormonal)	198 (2.5)	231 (3.5) [*]			151 (2.4)	217 (3.4) [*]		
Reproduction	Yes	2446 (31.1)	2269 (33.9) [*]	12.46	0.001	1867 (30.3)	2180 (34.1) [*]	21.21	0.001
Have you ever been pregnant?	No	5408 (68.8)	4426 (66.1) [*]	0.21	0.65	4303 (69.7)	4213 (65.9) [*]	1.67	0.20
No. of pregnancies	0–2	7278 (92.7)	6190 (92.5)			5736 (93.0)	5900 (92.3)		
	>2	563 (7.2)	493 (7.4)			425 (6.9)	478 (7.5)		
No. of children	1–2	1896 (24.1)	1810 (27.0)	1.55	0.21	1450 (23.5)	1746 (27.3)	0.47	0.49
	>2	145 (1.8)	118 (1.8)			95 (1.5)	126 (2.0)		
Diseases	PCOS	1049 (13.4)	998 (14.9)	1.03	0.31	822 (13.3)	967 (15.1)	1.94	0.16
Types	Menorrhagia	791 (10.1)	754 (11.3)	0.73	0.39	609 (9.9)	736 (11.5)	2.91	0.09
	Endometriosis	267 (3.4)	315 (4.7) [*]	10.27	0.001	211 (3.4)	291 (4.6) [*]	6.09	0.01
	Fibroids	199 (2.5)	152 (2.3)	3.23	0.07	161 (2.6)	154 (2.4)	2.12	0.15
	Adenomyosis	45 (0.6)	30 (0.4)	1.91	0.17	33 (0.5)	31 (0.5)	0.50	0.48
	Uterine bleeding	31 (0.4)	45 (0.7) [†]	3.95	0.05	22 (0.4)	46 (0.7) [†]	6.10	0.01
	None of the above	513 (6.5)	441 (6.6)	1.37	0.24	409 (6.6)	413 (6.5)	2.75	0.10
Adverse events ^b	Arm pain	6031 (76.8)	5243 (78.3) [*]	54.43	0.001	4407 (71.4)	4773 (74.7) [*]	8.92	0.003
Types	Fatigue	3088 (39.3)	3534 (52.8) [*]	175.67	0.001	3279 (53.1)	4143 (64.8) [*]	91.80	0.001
	Headache	1815 (23.1)	2300 (34.4) [*]	162.63	0.001	2076 (33.6)	2893 (45.3) [*]	127.04	0.001
	Fever	1255 (16.0)	1488 (22.2) [*]	59.76	0.001	1931 (31.3)	2484 (38.9) [*]	38.78	0.001
	Nauseas	377 (4.8)	643 (9.6) [*]	104.37	0.001	481 (7.8)	951 (14.9) [*]	125.21	0.001
	Swollen glands	22 (0.3)	51 (0.8) [*]	14.44	0.001	476 (7.6)	814 (12.7) [*]	69.16	0.001
	Breast lumps	30 (0.4)	172 (2.6) [*]	115.30	0.001	41 (0.7)	221 (3.5) [*]	108.28	0.001
	None of the above	469 (6.0)	548 (8.2) [*]	16.87	0.001	419 (6.8)	600 (9.4) [*]	17.56	0.001

BMI: body mass index; HPV: human papillomavirus; IUD: intrauterine device; MC: menstrual changes subgroup; n-MC: non-menstrual changes subgroup; PCOS: polycystic ovary syndrome.

^aValues are expressed as median (interquartile range).

^bValues are expressed as n (%).

* $p \leq 0.001$. [†] $p \leq 0.01$. [‡] $p \leq 0.05$ versus n-MC.

Table 4. Factors associated with the occurrence of MC after receiving the first dose of the COVID-19 vaccine: binary logistic regression.

Dose I			
Variable	Category	MC (n = 6693), aOR (95% CI)	p value
Other clinical conditions	Rheumatic/articular	Yes	1.58 (1.00–2.49)
		No	1
	Neurological/mental	Yes	1.48 (1.19–1.85)
		No	1
	Gastrointestinal	Yes	1.38 (1.04–1.83)
		No	1
Menstrual cycle	Period flow	Moderate	1.00 (0.90–1.09)
		Heavy	1.12 (1.00–1.25)
		Light	1
	Agreement between observed/expected period dates	No	3.86 (3.60–4.16)
		Yes	1
	Past use of contraception	<10 years	1.38 (1.24–1.54)
≥10 years		1.31 (1.09–1.57)	
Never		1	
No. of pregnancies	≥2	1.11 (1.03–1.19)	
	0–2	1	
Endometriosis	Yes	1.33 (1.11–1.59)	
	No	1	
Adverse events	Fatigue	Yes	1.53 (1.41–1.65)
		No	1
	Headache	Yes	1.32 (1.21–1.44)
		No	1
	Nauseas	Yes	1.45 (1.25–1.70)
		No	1
	Swollen glands	Yes	4.05 (2.41–6.82)
		No	1
	Breast lumps	Yes	5.70 (3.80–8.55)
		No	1
	None of the above	Yes	1.20 (1.04–1.37)
		No	1

Reference subgroup n-MC. aOR: adjusted odd ratio; MC: menstrual changes subgroup; 95% CI: confidence interval.

likelihood of experiencing these events.³⁸ Taken together, this evidence would support the theory proposed by other researchers^{5,25,26} about the role of unknown immunological mechanisms as triggers of MC resulting from both infection and vaccination. The interaction between the immune and neuroendocrine systems has been shown to control some of the processes of the menstrual cycle, including the cyclic build-up and breakdown of the uterine endometrium.^{6–8} In this sense, thrombocytopenia^{39,40} and changes in lymphocyte subpopulation patterns³⁴ may be involved. Furthermore, from our point of view, the possible involvement of oxidative events in this phenomenon should not be ignored. Unfortunately, our knowledge of the basic uterine and menstrual physiology is not enough to understand more complex processes of this kind, as

demonstrated by the increasing evidence about an unknown internal circamonthly timing system.⁴¹

Binary logistic regression analysis showed that other inter-individual factors may be involved in the occurrence of MC following COVID-19 vaccination in currently menstruating women, such as age, heavy menstrual flow, use of short- to medium-term contraception, number of previous pregnancies, pre-existing diagnoses of certain clinical conditions—including endometriosis—and suffering from other vaccine adverse events. Several of these factors were also reported by Lee et al.¹⁰ A previous study in Spanish women² also points to age as one of the factors influencing this event. But again, the current scientific evidence is mixed. Other authors observed that the association between vaccination and MC did not differ according to age, use of

Table 5. Factors associated with the occurrence of MC after receiving the second dose of the COVID-19 vaccine: binary logistic regression.

Dose 2			
Variable	Category	MC (n = 6393), aOR (95% CI)	p value
Age	—	1.02 (1.02–1.03)	<0.001
Infectious diseases	Yes	2.66 (1.31–5.40)	0.007
	No		
Menstrual changes after dose 1	Yes	12.48 (11.41–13.67)	<0.001
	No		
Agreement between observed/expected period dates	No	2.66 (2.42–2.91)	<0.001
	Yes		
Adverse events			
Fatigue	Yes	1.31 (1.18–1.45)	<0.001
	No		
Fever	Yes	1.13 (1.02–1.26)	0.02
	No		
Headache	Yes	1.15 (1.03–1.28)	0.01
	No		
Nausea	Yes	1.45 (1.25–1.69)	<0.001
	No		
Swollen glands	Yes	1.34 (1.15–1.57)	<0.001
	No		
Breast lumps	Yes	3.27 (2.21–4.82)	<0.001
	No		
None of the above	Yes	1.28 (1.08–1.50)	0.003
	No		

Reference subgroup n-MC. aOR: adjusted odd ratio; MC: menstrual changes subgroup; 95% CI: confidence interval.

contraceptives/hormones, or history of gynecological disease(s),^{5,16} but found a significant association with common vaccine side effects,^{5,11} in contrast to Alvergne et al.⁸ From our perspective, these factors likely reflect distinct neuro-immune-endocrine contexts that may be involved in the occurrence of this vaccine side effect. Further research is warranted to clarify these complex interactions, considering their heterogeneity according to the geographical background of the target population. Moreover, sociodemographic factors may also underlie the difference in MC rates between countries. Thus, the country of residence could be an influencing factor, both for the predominant use of certain brands of vaccines—and the corresponding schedule—and for cultural reasons that may discourage young women from seeking help.^{5,42} That aside, most studies^{5,7–9,12,14,15} seem to agree that the occurrence of MC does not seem to be brand-specific and therefore independent of the technological approach (adenovirus-vectored or mRNA vaccines), suggesting shared immunological mechanisms.^{7,8}

Given the current evidence, it is necessary to study in depth the impact of the vaccine, not only at reproductive age, but also throughout the different stages of a woman's life, taking in account the potential influence of inter-individual factors (weight, genetic, medical history, smoking, . . .).^{2,5,26} Further research must be also focused on determine the

underlying physiological mechanisms of this unexpected event, including hemostatic—and inflammatory—changes to the endometrium after the acute immune response to the vaccine against SARS-CoV-2 virus. Furthermore, other unknown aspects such as the influence of the vaccine administration during the different menstrual phases and the potential effect of the vaccine adjuvants must be also elucidated. From our point of view, the hypothesis of pandemic-related stress as an influencing factor on MC after vaccination could be discarded,^{1,7} but not on coronavirus disease.⁴³

Limitations

Certain limitations of the current study merit mention. While the sample analyzed was large enough to be statistically representative, a priori sample size calculation was not performed as the prevalence of this unexpected event was unknown. The experimental design may also have influenced the detection of significant differences, and causal relationships cannot be properly determined. The online questionnaire was not pre-validated due to the unexpected health crisis, but it gave us the opportunity to sample a target population in real time and investigate this unexpected event before it was reflected in official reports. In any case, although this type of data is potentially subject to errors such as recall bias

or self-selection, self-reports are considered the gold standard for menstrual cycle data and are useful for quickly identifying potential signals or rare adverse events. Finally, we would like to point out that, as in similar studies, our results may not be applicable to countries other than Spain for some of the reasons mentioned above. In the view of foregoing, we agree that a longitudinal and multinational study could help to establish the cause-effect relationship and to clarify the factors influencing the occurrence of changes in the menstrual cycle after COVID-19 vaccination.

Conclusions

The findings of this study reinforce previous evidence and underscore the need for further research. Vaccine clinical trials should systematically account for potential menstrual side effects and the factors that may influence their occurrence, regardless of individuals' reproductive status. Expanding research in this area would contribute directly to achieving the WHO Sustainable Development Goals, particularly goals 3 ("Good health and well-being") and 5 ("Gender equality"). Moreover, generating robust evidence on this subject is vital for preparedness in the face of future viral outbreaks. Ensuring that health-care professionals are equipped with up-to-date, evidence-based information is key to empowering patients to make informed decisions that support their quality of life. It also helps prevent the dismissal or gaslighting of individuals who report unexpected vaccine-related side effects.

Acknowledgements

The research team would like to thank all the participants who have collaborated in the study in an unselfish manner.

ORCID iDs

Miriam Al Adib Mendiri  <https://orcid.org/0009-0007-2567-8589>

AnaBeatrizRodríguezMoratinos  <https://orcid.org/0000-0001-6063-0504>

Cristina Carrasco  <https://orcid.org/0000-0003-2763-4903>

Ethics considerations

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of University of Extremadura (ref. 180/2021).

Consent to participate

An electronic informed consent was only obtained from those who agree to be contacted via email by the research group for additional data collection.

Consent for publication

Not applicable.

Author contributions

Miriam Al-Adib: Conceptualization; Methodology; Writing – review & editing; Visualization; Funding acquisition.

Ana B. Rodríguez: Conceptualization; Methodology; Investigation; Visualization; Supervision; Writing – review & editing; Funding acquisition.

Cristina Carrasco: Conceptualization; Methodology; Investigation; Visualization; Supervision; Writing – original draft; Writing – review & editing; Funding acquisition; Formal analysis; Project administration.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the Regional Government of Extremadura-ERDF funds (grant BBB021-GR21042); Cumlaude Lab under research agreement with the University of Extremadura (ref. 431/22). Neither the government agency nor the sponsoring company have played a role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Data availability statement

The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical restrictions.

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, et al. Association between menstrual cycle length and coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: a U.S. cohort. *Obstet Gynecol* 2022; 139(4): 481–489.
2. Baena-García L, Aparicio VA, Molina-López A, et al. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: the EVA project. *Womens Health (Lond)* 2022; 18: 17455057221112237.
3. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(5): 624–664.
4. Sharp GC, Fraser A, Sawyer G, et al. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *Int J Epidemiol* 2022; 51(3): 691–700.
5. Muhaidat N, Alshrouf MA, Azzam MI, et al. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health* 2022; 14: 395–404.
6. Rodríguez Quejada L, Toro Wills MF, Martínez-Ávila MC, et al. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Womens Health (Lond)* 2022; 18: 17455057221109375.

7. Wang S, Mortazavi J, Hart JE, 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; 227(5): 739.e1–739.e11.
8. Alvergne A, Woon EV and Male V. Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Front Reprod Health* 2022; 4: 952976.
9. Edelman A, Boniface ER, Male V, et al. Association between menstrual cycle length and COVID-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data. *BMJ Med* 2022; 1(1): e000297.
10. Lee KMN, Junkins EJ, Luo C, et al. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci Adv* 2022; 8(28): eabm7201.
11. Dabbousi AA, El Masri J, El Ayoubi LM, et al. Menstrual abnormalities post-COVID vaccination: a cross-sectional study on adult Lebanese women. *Ir J Med Sci* 2022; 26: 1–8.
12. Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F, et al. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: results of the MECOVAC survey. *Open Med (Wars)* 2022; 17(1): 475–484.
13. Abdollahi A, Naseh I, Kalroozi F, et al. Comparison of side effects of COVID-19 vaccines: Sinopharm, AstraZeneca, Sputnik V, and Covaxin in women in terms of menstruation disturbances, hirsutism, and metrorrhagia: a descriptive-analytical cross-sectional study. *Int J Fertil Steril* 2022; 16(3): 237–243.
14. Al-Mehaisen L, A Mahfouz I, Khamaiseh K, et al. Short term effect of corona virus diseases vaccine on the menstrual cycles. *Int J Womens Health* 2022; 14: 1385–1394.
15. Sualeh M, Uddin MR, Junaid N, et al. Impact of COVID-19 vaccination on menstrual cycle: a cross-sectional study from Karachi, Pakistan. *Cureus* 2022; 14(8): e28630.
16. Trogstad L, Laake I, Robertson AH, et al. Heavy bleeding and other menstrual disturbances in young women after COVID-19 vaccination. *Vaccine* 2023; 41(36): 5271–5282.
17. Almomani EY, Hajjo R, Qablan A, et al. A cross sectional study confirms temporary post-COVID-19 vaccine menstrual irregularity and the associated physiological changes among vaccinated women in Jordan. *Front Med* 2023; 10: 01211283.
18. Mahfouz MS, Abdelmageed MM, Alqassim AY, et al. Menstrual irregularities associated with COVID-19 vaccines among women in Saudi Arabia: a survey during 2022. *Open Med (Wars)* 2023; 18(1): 20230804.
19. Hosoya S, Piedvache A, Nakamura A, et al. Prolongation of the menstrual cycle after receipt of the primary series and booster doses of mRNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination. *Obstet Gynecol* 2024; 143(2): 284–293.
20. Trogstad L, Laake I, Robertson AH, et al. *Increased incidence of menstrual changes among young women after coronavirus vaccination*. Norwegian Institute of Public Health, <https://www.fhi.no/en/studies/ungvoksen/increased-incidence-of-menstrual-changes-among-young-women/> (2021).
21. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *NOT-HD-21-035: notice of special interest (NOSI) to encourage administrative supplement applications to investigate COVID-19 vaccination and menstruation (admin supp clinical trial optional)*. United States Government, <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HD-21-035.html> (2021).
22. Therapeutic Goods Administration (TGA). *COVID-19 vaccine safety report*. Australia Government, <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-safety-report-06-10-2022> (2022).
23. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). *Coronavirus vaccine—summary of yellow card reporting*. United Kingdom, <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting> (2022).
24. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). *17th COVID-19 vaccines pharmacovigilance report*. Government of Spain, <https://www.aemps.gob.es/informa/17o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/> (2022).
25. González M, Al-Adib M, Rodríguez AB, et al. Factors associated with menstrual-related disturbances following SARS-CoV-2 vaccination: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women. *Women Health* 2025; 65: 167–181.
26. Male V. Effect of COVID-19 vaccination on menstrual periods in a retrospectively recruited cohort. *medRxiv* 2021; 2021.11.15.21266317.
27. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344–349.
28. Ministry of Health. *COVID-19 vaccination strategy*. Government of Spain, <https://www.vacunacovid.gob.es> (2022).
29. Lamb AR. Experiences with prophylactic typhoid vaccination: its effect on menstruation. *Arch Intern Med* 1913; XII: 565–577.
30. Shingu T, Uchida T, Nishi M, et al. Menstrual abnormalities after hepatitis B vaccine. *Kurume Med J* 1982; 29: 123–125.
31. Suzuki S and Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res* 2018; 5: 96–103.
32. Christianson MS, Wodi P, Talaat K, et al. Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 239–244.
33. Gong L, Ji H, Tang X, et al. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of vaccine adverse event reporting system. *Sci Rep* 2020; 10: 10762.
34. Kurmanova AM, Kurmanova GM and Lokshin VN. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. *Gynaecol Endocrinol* 2016; 32(2): 37–40.
35. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* 2015; 22(1): 116–133.
36. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10): 1517–1524.

37. Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online* 2021; 42(1): 260–267.
38. González M, Al-Adib Miriam, Rodríguez A, et al. COVID-19 and menstrual-related disturbances: a Spanish retrospective observational study in formerly menstruating women. *Front Glob Womens Health* 2024; 5: 1393765.
39. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res* 2014; 60(2–3): 226–235.
40. Merchant H. COVID-19 post-vaccine menorrhagia, metrorrhagia or postmenopausal bleeding and potential risk of vaccine-induced thrombocytopenia in women. *BMJ* 2021; 18: n958.
41. Ecochard R, Stanford JB, Fehring RJ, et al. Evidence that the woman's ovarian cycle is driven by an internal circamonthly timing system. *Sci Adv* 2024; 10(15): eadg9646.
42. Liaquat A, Huda Z, Azeem S, et al. Post-COVID-19 vaccine-associated menstrual cycle changes: a multifaceted problem for Pakistan. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 78: 103774.
43. Demir O, Sal H and Comba C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41(8): 1257–1261.

4.2. Discusión general

La pandemia ha tenido un impacto significativo en la salud pública y ha puesto de manifiesto una cuestión que ha ocurrido históricamente, y es el hecho de que las mujeres han estado subrepresentadas en la investigación clínica (Epstein y cols., 2024). La falta de representación de la salud femenina en la investigación biomédica y en la farmacovigilancia refleja un descuido sistemático hacia cuestiones de salud relevantes. Si bien algunos presuntos efectos secundarios se evaluaron rápidamente, otros, como los trastornos menstruales después de la vacunación con ARNm, fueron objeto de debates prolongados. Según Mezza (2025), esto se debe a la negligencia sistemática en cuanto a la salud femenina. Las desigualdades relacionadas con el sexo, junto a la escasa atención a la salud menstrual, persisten hoy día en la investigación (Galea y cols., 2023).

A partir de una muestra amplia, los resultados presentados en la presente Tesis Doctoral se convierten en una contribución de gran relevancia en un campo aún incipiente. Se aporta evidencia robusta sobre la relación entre la infección por el virus SARS-CoV-2 y los trastornos menstruales, así como entre estos y la vacunación COVID-19, tanto en mujeres que menstruaban en el momento de la enfermedad o de recibir la vacuna, como en aquellas con amenorrea previa, un colectivo aún más invisibilizado. A través del presente análisis se comprueba que las alteraciones del ciclo menstrual constituyen un fenómeno frecuente, clínicamente relevante y aun insuficientemente comprendido tras 6 años del inicio de la pandemia.

4.2.1. Alteraciones menstruales tras la vacunación COVID-19 en mujeres menstruantes y no menstruantes

Como se ha comentado previamente, los hallazgos derivados de los estudios retrospectivos realizados sobre la ocurrencia de este evento adverso de la vacuna COVID-19 en ambas subpoblaciones se suman a una creciente evidencia científica sobre este fenómeno, mayoritariamente en mujeres con menstruación activa en el momento de recibir la vacuna. Así, se han descrito características similares a las expuestas respecto a cambios en los patrones de sangrado menstrual, como períodos más largos (Trogstad y cols., 2021; Muhaidat y cols., 2022) y/o un flujo más abundante de lo habitual (Trogstad y cols., 2021; Laganà y cols., 2022; Lee y cols., 2022; Al-Mehaisen y cols., 2022; Rodríguez-Quejada y cols., 2022; Sualeh y cols., 2022; Almomani y cols., 2023; Dabbousi y cols., 2023; Trogstad y cols., 2023). En el metaanálisis realizado por Al Kadri y cols. (2023) se concluye que la menorragia, la oligomenorrea y la polimenorrea fueron las irregularidades menstruales más comunes después de la vacunación. Por otro lado, aunque se ha observado que estas alteraciones menstruales son, en su mayoría, transitorias (Trogstad y cols., 2021; Alvergne y cols., 2022; Edelman y cols., 2022; Laganà y cols., 2022; Muhaidat y cols., 2022; Sualeh y cols., 2022; Wang y cols., 2022; Almomani y cols., 2023; Mahfouz y cols., 2023), los resultados recogidos en la presente Tesis Doctoral para ambas subpoblaciones muestran porcentajes nada desdeñables de participantes que comunican haberlas sufrido durante más de 12 meses. Además, cabe destacar que el sangrado anormal registrado en las participantes con amenorrea secundaria se presentó principalmente durante las dos semanas posteriores a la vacunación, superando así los 7 días típicos de los ensayos clínicos de vacunas para seguimiento de eventos adversos, observación ya registrada por Lee y cols. (2022) en su estudio.

Asimismo, de acuerdo con investigaciones previas (Trogstad y cols., 2021; Laganà y cols., 2022; Al-Mehaisen y cols., 2022; Muhaidat y cols., 2022; Almomani y cols., 2023; Mahfouz y cols., 2023; Trogstad y cols., 2023), la ocurrencia de alteraciones de esta naturaleza parece ser significativamente superior tras recibir la segunda dosis de la vacuna. Para Male y cols. (2021), el intervalo entre dosis, que en el caso de España fue de entre 3-4 semanas (Ministerio de Sanidad, 2022) podría explicar este efecto acumulativo, sugiriendo la importancia de la fase del ciclo menstrual en el momento de la vacunación, hecho confirmado por nuestros resultados de regresión logística binaria. Así, se ha observado que quienes recibieron ambas dosis dentro del mismo ciclo menstrual fueron más propensas a sufrir cambios menstruales más intensos y prolongados (Edelman y cols., 2022). De ahí que Licona-Menéndez y cols. (2024) afirmen que, a mayor número de dosis recibidas, mayor probabilidad de desarrollar alteraciones. Sin embargo, se hace necesario realizar más investigaciones en este sentido, debido a la existencia de resultados contradictorios derivados de otros estudios (Alvergne y cols., 2022; Laganà y cols., 2022). Otra explicación plausible apuntaría a que las personas que experimentan este tipo de efectos adversos tras la primera dosis son más propensas a volver a informar de ello si se les pregunta.

Por su parte, el análisis de regresión logística binaria en ambas subpoblaciones señaló la potencial influencia de diversos factores interindividuales en la aparición de alteraciones menstruales tras la vacunación COVID-19, algunos de los cuales también han sido descritos por otros grupos de investigación (Lee y cols.; 2022). Como se ha detallado previamente, en la muestra de mujeres menstruantes resultaron estadísticamente significativos la edad, el flujo menstrual abundante y el diagnóstico preexistente de ciertas condiciones clínicas, como la endometriosis; en mujeres con amenorrea secundaria, el peso, la perimenopausia y el diagnóstico preexistente de afecciones

reumáticas/articulares. En ambos casos, otros factores influyentes en este evento inesperado incluirían el uso de corta o media duración de anticonceptivos hormonales, el número de embarazos previos y la ocurrencia de otros efectos adversos de la vacuna. En España, un estudio previo (Baena-García y cols., 2022) también apuntó a la edad como uno de los factores influyentes en este evento. Además, nuestros resultados se alinean con los de otras investigadoras (Trogstad y cols., 2021; Lee y cols., 2022; Rodríguez Quejada y cols., 2022), encontrando un incremento inesperado del sangrado menstrual en las usuarias de anticonceptivos hormonales, lo que vendría a corroborar la implicación de determinados procesos inmunológicos, entre otros mecanismos subyacentes que se discutirán posteriormente. Respecto al peso, no resulta sorprendente que esta característica también influya en el riesgo de cambios menstruales tras la vacunación. En su estudio, Popkin y cols. (2020) concluyeron que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de infección por SARS-CoV-2, empeoran los resultados clínicos de la COVID-19 y pueden afectar a la eficacia tanto de los tratamientos terapéuticos como de las vacunas debido a alteraciones inmunitarias, entre otros factores. Se ha descrito que las personas con un $IMC > 35$ presentan mayor variabilidad basal en la ciclicidad menstrual (Edelman y cols., 2022). Por otro lado, ningún estudio ha explorado de forma específica la posible influencia de la perimenopausia en este fenómeno, por lo que no podemos comparar adecuadamente nuestros resultados. La evidencia emergente sugiere que la transición endocrina de la perimenopausia, caracterizada por niveles más bajos de estrógenos circulantes, está relacionada con un aumento de la inflamación crónica de bajo grado, lo que a su vez acelera el fallo ovárico. Por tanto, una vez más, la respuesta inmunitaria atenuada se identifica como un factor contribuyente (McCarthy y Raval, 2020). Sobre otros factores, la evidencia científica publicada hasta la fecha es heterogénea. Así, para algunas autoras

(Muhaidat y cols., 2022; Trogstad y cols., 2023), la asociación entre la vacunación y las alteraciones no variaría en función la edad, el uso de anticonceptivos/hormonas o el historial de enfermedades ginecológicas. En relación con los efectos secundarios comunes de la vacuna, otras investigaciones han señalado que, el hecho de experimentarlos podría aumentar la probabilidad de ocurrencia de los cambios menstruales (Dabbousi y cols., 2022; Muhaidat y cols., 2022), aunque también existen resultados contradictorios en este sentido (Alvergne y cols., 2022). Adicionalmente, Baena-García y cols. (2022) describen que, quienes no los presentaron, refirieron una mejoría del síndrome premenstrual, cuyos síntomas también parecen verse alterados tras la vacunación frente al coronavirus SARS-CoV-2.

Desde nuestro punto de vista, estos factores probablemente reflejen distintos contextos neuroinmunológicos y endocrinos que podrían estar involucrados en la aparición de este evento inesperado de la vacuna, como se discutirá más adelante. Por tanto, se necesitan más investigaciones que permitan aclarar las complejas interacciones entre los sistemas fisiológicos implicados, teniendo en cuenta además la heterogeneidad de factores según el contexto geográfico de la población objetivo. Así, los factores sociodemográficos también podrían subyacer a la diferencia en las tasas de alteraciones menstruales registradas entre países. Por ejemplo, el país de residencia podría ser un factor influyente, tanto por el uso predominante de ciertas marcas de vacunas – y el correspondiente calendario – como por razones culturales, que podrían disuadir a las mujeres jóvenes de buscar ayuda médica (Laganà y cols., 2022; Liaquat y cols., 2022; Muhaidat y cols., 2022). Dicho esto, coincidimos con la mayoría de estudios previos (Alvergne y cols., 2022; Edelman y cols., 2022; Laganà y cols., 2022; Al-Mehaisen y cols. 2022; Muhaidat y cols., 2022; Sualeh y cols., 2022; Wang y cols., 2022) en que estos cambios no parecen estar relacionados con una marca de vacuna específica y, por tanto,

su ocurrencia sería independiente del enfoque tecnológico empleado, es decir, de la administración de vacunas de vectores de adenovirus, o de vacunas de ARNm, sugiriendo mecanismos inmunológicos compartidos (Alvergne y cols., 2022; Wang y cols., 2022). En este punto, conviene subrayar que la trombocitopenia trombótica inmune asociada a la primera tipología de vacunas se ha registrado como un efecto secundario raro (CDC, 2021; Islam y cols., 2021; Long y cols., 2021; AEMPS, 2022; MHRA, 2022; Trogstad y cols., 2023), afectando principalmente a personas entre 20 y 50 años, y presentándose entre los 4 y 30 días posteriores a la vacunación. Nuestra población de estudio fue vacunada mayoritariamente con Pfizer-BioNTech, como en estudios similares (Alvergne y cols., 2022; Edelman y cols., 2022); por lo tanto, la falta de diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo entre vacunas podría explicarse por la sobrerrepresentación de esta marca frente a otras.

4.2.2. Alteraciones menstruales tras la enfermedad COVID-19 en mujeres no menstruantes

Aunque se ha descrito que la enfermedad COVID-19 presenta diferencias entre sexos debido a diversos factores biológicos, muy pocos estudios han analizado su impacto en el sistema reproductivo durante las diferentes etapas de la vida de la mujer. Según la limitada evidencia disponible, los cambios menstruales podrían afectar al 16-25 % de las mujeres en edad fértil infectadas por el SARS-CoV-2 (Li y cols., 2021; Amer y cols., 2022; Khan y cols., 2022). En este grupo, las alteraciones más frecuentemente registradas han sido el empeoramiento del síndrome premenstrual, la ocurrencia de menstruaciones irregulares y poco frecuentes (Khan y cols., 2022) y la disminución del volumen menstrual (Li y cols., 2021; Amer y cols., 2022). Además, diversas publicaciones también han señalado una alta prevalencia en mujeres de entre 30 y 60 años, en este caso relacionadas con la duración tanto del ciclo como

de la menstruación, así como con el flujo menstrual (Davis y cols., 2021; Barabás y cols., 2022; Li y cols., 2023).

Uno de los hallazgos más notables de la presente investigación, novedosa por la población objeto de estudio, y que viene a sumarse a los escasos estudios realizados sobre este fenómeno en mujeres menstruantes, es que aquellas personas que no menstruaban en el momento de la infección debido principalmente al uso de anticonceptivos o a la perimenopausia/menopausia, también experimentaron eventos inesperados relacionados con el ciclo menstrual, tales como sangrado vaginal, manchado o cambios en la duración o el flujo del sangrado menstrual. En conjunto, estas pruebas sugieren que existen diferencias entre las mujeres jóvenes y las de mediana edad en términos de prevalencia y características de las alteraciones, hipótesis que deberá confirmarse en futuras investigaciones. De hecho, el análisis de regresión mostró que el estado perimenopáusico y un historial de menorragia estarían asociados con una mayor probabilidad de experimentar estos cambios; además, coincidiendo con lo observado por otros estudios, no se puede descartar que algunas mujeres también puedan padecerlos a largo plazo tras la infección (Davis y cols., 2021; Li y cols., 2021; Amer y cols., 2022).

Cabe mencionar que existen estudios previos que han relacionado determinadas infecciones virales con alteraciones reproductivas (Giakoumelou y cols., 2016), como el VIH (Schoenbaum y cols., 2005) y las hepatitis víricas (Kurmanova y cols., 2016). En el caso de la infección por SARS-CoV-2, se han registrado porcentajes similares del evento en mujeres vacunadas, independientemente del historial de infección previa (Abdollahi y cols., 2022; Alvergne y cols., 2022; Dabbousi y cols., 2022; Edelman y cols., 2022; Laganà y cols., 2022; Lee y cols., 2022; Rodríguez Quejada y cols., 2022; Muhaidat y cols., 2022; Wang y cols., 2022). Sin embargo, Muhaidat y cols. (2022) encontraron una asociación significativa entre las anomalías menstruales post-vacunación y la gravedad

de la enfermedad COVID-19. Por su parte, Li y cols. (2021) concluyen que las concentraciones promedio de hormonas sexuales y la reserva ovárica no cambiaron significativamente en aquellas mujeres en edad fértil infectadas en las que aparecieron cambios menstruales de resolución espontánea.

4.2.3. Posibles mecanismos fisiológicos subyacentes a las alteraciones menstruales derivadas de la vacunación y enfermedad COVID-19

En la actualidad, se sabe que el ciclo menstrual está controlado por un complejo proceso hormonal que varía a lo largo de las diferentes etapas. Tal y como señalan Lee y cols. (2022), no solo abarca al evento inflamatorio y hemorrágico que es la menstruación, sino que implica una serie de interacciones complejas entre varios tejidos, hormonas y sistemas fisiológicos, como el inmunológico y el neuroendocrino que, en última instancia, regirían su ciclicidad, incluyendo la remodelación del endometrio uterino (Alvergne y cols., 2022; Rodríguez Quejada y cols., 2022; Wang y cols., 2022). Consecuentemente, es sensible a factores endógenos y exógenos, incluyendo los cambios en el estilo de vida (Critchley y cols., 2020; Khan y cols., 2022; Muhaidat y cols., 2022) y las infecciones virales (Schoenbaum y cols., 2005; Kallio y cols., 2015; Giakoumelou y cols., 2016; Kurmanova y cols., 2016). Precisamente, debido a esta capacidad de respuesta a los factores estresantes externos, a menudo se piensa que el ciclo menstrual refleja el estado general de salud, considerándose un "signo vital" la práctica clínica (Lee y cols., 2022). Por esta razón, cualquier cambio inusual en el mismo no debe pasarse por alto (Critchley et al. 2020; Sharp et al. 2022), ni siquiera en el contexto de una emergencia de salud pública.

Las hormonas sexuales, que incluyen estrógenos, progesterona y andrógenos, se producen en todos los seres humanos. Sin embargo, sus niveles plasmáticos, funciones fisiológicas y órganos diana son diferentes en hombres y mujeres. Cabe recordar que no

sólo controlan el sistema reproductivo, sino que también regulan en gran medida la inmunidad en toda la diversidad de sus aspectos y formas (innata y adaptativa, humoral y mediada por células), de modo que cualquier error en los mecanismos de dicha regulación hormonal contribuye al desarrollo de enfermedades inmunomediadas, incluidas las condiciones autoinmunes (Shepherd y cols., 2021; Averyanova y cols., 2022;). En líneas generales, se ha observado que la progesterona y los andrógenos tienden a tener efectos inmunosupresores, mientras que los estrógenos tienden a aumentar la producción de anticuerpos; de ahí que se crea que estos últimos deban desempeñar algún papel en la mayor prevalencia de las enfermedades autoinmunes en el sexo femenino, estimándose que el 80% de las personas diagnosticadas son mujeres (Traish y cols. 2018; Desai y cols., 2019; Jaillon y cols., 2019; Shepherd y cols., 2021; Dodd y cols., 2022; Jensen y cols., 2022; Xing y cols., 2022; Forsyth y cols., 2024). Poniendo el foco en los mecanismos específicos, los estrógenos y la progesterona favorecen las respuestas de tipo Th2 (inmunidad humoral), suprimiendo las respuestas Th1 (inmunidad celular). Sin embargo, es difícil afirmar que los andrógenos sean capaces de polarizar la respuesta inmune hacia uno u otro tipo. En este sentido, se ha descrito que, mientras que la testosterona estimularía más la proliferación de linfocitos Th2, la dehidroepiandrosterona promovería más la maduración de Th1 (Roved y cols., 2017; Buendía-González y cols. 2022). Por tanto, en función de la inducción de uno u otro tipo de respuesta inmune, y aunque las mujeres presenten más enfermedades autoinmunes, no todas las patologías de este tipo presentan este sesgo de género, sino sólo en aquellas donde predominan las respuestas humorales y el daño tisular mediado por autoanticuerpos. Así, las enfermedades autoinmunes sin sesgo sexual, como la diabetes mellitus tipo 1 y la psoriasis, estarían más impulsadas por la inmunidad celular (respuesta de tipo Th1) (Roved y cols., 2017; Xing y cols., 2022). Por otro lado, explicaría el hecho de que el mayor desplazamiento de la

inmunidad hacia las respuestas de tipo Th2 durante el embarazo empeoren condiciones mediadas por linfocitos Th2, como el lupus eritematoso sistémico, y en cambio mejoren otras mediadas por linfocitos Th1, como la esclerosis Múltiple, la artritis reumatoide, la uveítis y la tiroiditis (Moulton y cols., 2018). Atendiendo a estos mecanismos inmunológicos diferenciales, se ha descrito que las mujeres desarrollan respuestas inmunes innatas y adaptativas más fuertes que los hombres, lo que proporciona una ventaja de supervivencia a las enfermedades infecciosas, pero hace que tengan una probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar autoinmunidad, así como de presentar con mayor frecuencia de reacciones adversas a las vacunas (Forsyth y cols., 2024; Shah y cols. 2025).

Centrándonos en lo observado durante la pandemia, el análisis realizado por Williamson y cols. (2020) sobre los fallecimientos relacionados con la COVID-19 en Inglaterra señaló que ser mujer era un fuerte factor protector, dándose las mayores tasas de mortalidad entre los varones adultos. Dado que una elevada respuesta Th1 predice resultados graves de esta patología, al contrario del efecto protector descrito para la Th2, se ha sugerido que la progesterona podría ser un tratamiento eficaz para favorecer la recuperación (Shah, 2021). No obstante, algunas autoras señalan que el hecho de ser mujer podría aumentar la probabilidad de recibir un diagnóstico de síndrome COVID persistente (Calcaterra y cols., 2024). Por otro parte, la notificación de efectos secundarios de la vacuna en la población femenina ha sido significativamente superior que en la masculina (Monadhel, y cols., 2024). Si bien las reacciones adversas graves son poco frecuentes en la vacunación frente al SARS-CoV-2, algunos estudios han demostrado que el 70 % se notifican en mujeres, presentando estas además un mayor riesgo de desarrollar anafilaxia (St Clair y cols., 2023). Adicionalmente, cada vez hay más evidencia que sugiere que la vacuna podría causar enfermedades de nueva aparición, incluidas las

formas autoinmunes de glomerulonefritis, enfermedades reumáticas y hepatitis, aunque hasta el momento no se ha podido demostrar la relación causal (Guo y cols., 2023).

En conjunto, la evidencia científica disponible respaldaría la teoría propuesta por diversos grupos de investigación sobre el papel esencial que habrían desempeñado mecanismos inmunológicos aún desconocidos como desencadenantes de las alteraciones menstruales derivadas tanto de la infección como de la vacunación, incluyendo la trombocitopenia (Perricone y cols., 2014, Merchant y cols., 2021), los cambios en los patrones de subpoblaciones de linfocitos (Kurmanova y cols., 2016) y, consecuentemente, en la producción de citocinas. En este sentido, tanto la enfermedad como la vacuna COVID-19 se caracterizan por producir una descarga de citocinas junto con una serie de mecanismos moleculares mediados por la unión entre la proteína S del coronavirus y el receptor ACE2, interfiriendo así con el correcto funcionamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Bellavite y cols., 2023). Las citocinas, después de unirse a sus respectivos ligandos, ejercen principalmente sus efectos sobre las células inmunitarias de manera autocrina, paracrina o endocrina (Dinarello, 2007; van der Molen y cols., 2014; Agostinis y cols., 2019). Así, esta cascada de citocinas podría alterar el ciclo menstrual a través de dos vías: bien por la vía sistémica neuroinmunoendocrina, con la consecuente desregulación hormonal del eje hipotálamo-hipófisis, o bien por la vía local endometrial, mediante la alteración del equilibrio inmunológico en el endometrio (Rahimi y cols., 2023). Cabe recordar que el endometrio humano contiene una cantidad notable de células inmunitarias, principalmente las llamadas *natural killer* (NK), fenotípicamente distintas de las NK citotóxicas periféricas y de los macrófagos. Asimismo, presenta algunos agregados linfoides que comprenden células B y células T CD8⁺. La cantidad y el fenotipo de estas células cambian durante el ciclo menstrual (Agostinis y cols., 2019). Al estar

ACE2 expresado en una gran variedad de células, incluidas las plaquetas, su interacción con la proteína S promovería la agregación plaquetaria, trombosis e inflamación mediada por varios mecanismos (Angeli y cols., 2021), sin olvidar que, además, estos receptores también se encuentran en células del útero, ovario, vagina y placenta (Jung y cols., 2020). De esta manera, el virus SARS-CoV-2 podría ingresar a las células del estroma endometrial y provocar manifestaciones patológicas en mujeres con COVID-19, como un mayor riesgo de pérdida temprana del embarazo (Chadchan y cols., 2021), así como la disfunción de las células endoteliales y del sistema de coagulación, siendo este otro posible mecanismo endometrial para los trastornos menstruales (Teuwen y cols., 2020; Sharp y cols., 2022).

En resumen, es necesario tener en cuenta tanto posibles efectos directos, como indirectos en la aparición de los cambios menstruales en la pandemia. En el caso de la infección por el SARS-CoV-2, a nivel sistémico, se cree que el daño podría estar mediado por una acción viral directa, respuestas inmunitarias proinflamatorias, desequilibrios en los sistemas fisiológicos mencionados — y otros como los ejes ACE2 / angiotensina-(1-7) / angiotensina mitocondrial — y la regulación a la baja de la expresión de ACE2 (Ni y cols., 2020; Kirtipal y cols., 2022). Este contexto adverso podría verse exacerbado por efectos directos locales en el sistema reproductivo femenino con consecuencias indefinidas para la fisiología menstrual (Ding y cols., 2021; Ho y cols., 2022). Como se mencionó anteriormente, los estrógenos actúan de manera coordinada con el sistema inmunitario y el metabolismo. Dado que se ha sugerido que el estradiol desempeña un papel protector en la COVID-19 a través de varias vías (Khan, 2020; Ho y cols., 2022), la secreción anómala de hormonas sexuales resultante de la enfermedad también podría alterar la red inmuno-neuroendocrina. Sin embargo, las pruebas siguen sin ser concluyentes (Ding y cols., 2021; Li y cols., 2021). Esto plantea la cuestión de si

la prevalencia y las características de las alteraciones menstruales pueden estar sujetas a las fluctuaciones de los niveles hormonales. Adicionalmente, se ha señalado que los niveles elevados de estrógenos y, en consecuencia, el aumento de la señalización de los receptores de la hormona, pueden prevenir complicaciones respiratorias adicionales en mujeres embarazadas infectadas por el SARS-CoV-2 (Seeland y cols., 2020; Costeira y cols., 2021). Por este motivo, la suplementación con estrógenos también se ha propuesto como enfoque terapéutico para reducir la gravedad de la COVID-19 (Suba y cols., 2020; Costeira y cols., 2021). Para Mateus y cols. (2022), no solo el estrógeno, sino las hormonas sexuales en su conjunto podrían justificar las diferencias entre sexos y edades, lo que tiene sentido dados los efectos opuestos de la testosterona sobre la respuesta inmunitaria y la eliminación del virus en comparación con el estradiol (Khan, 2020; Ho y cols., 2022). Por otro lado, no deben ignorarse otros factores concurrentes en la prevalencia de los cambios relacionados con el ciclo menstruales en pacientes con amenorrea secundaria, incluida la comorbilidad (Seeland y cols., 2020; Li y cols., 2021). Las enfermedades agudas graves pueden afectar a los niveles de ACE2 (Salamanna y cols., 2020) y al eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, lo que conduce a una reducción de los niveles de progesterona y estrógenos (Madjunkov y cols., 2020). Sorprendentemente, la prevalencia de enfermedades autoinmunes o alergias no difirió entre el subgrupo que había experimentado alteraciones y el que no. Solo la menorragia se asoció con esa experiencia en mujeres no menstruantes infectadas. En este caso, el desequilibrio entre los niveles de estrógenos y progesterona podría subyacer a este evento inesperado (Sweet y cols., 2012; Ray y Ray, 2016). De ahí que sea plausible considerar que el trastorno endocrino observado en las pacientes con COVID-19 se deba a los efectos sistémicos más que a los locales, como pueden ser lesiones del sistema nervioso (Taga y cols., 2022) y

disfunción hipofisaria (Ding y cols., 2021). Sin embargo, existen resultados contradictorios sobre la neuroinvasión del SARS-CoV-2 (Taga y cols., 2022).

Por último, es importante señalar que, en este fenómeno, no debe ignorarse la posible implicación de eventos oxidativos, que deberán ser explorados en investigaciones futuras. Adicionalmente, diversos mecanismos neuroendocrinos e inmunitarios asociados al estrés podrían estar implicados (Albert, 2015; Amer y cols., 2022; Barabás y cols., 2022; Lee y cols., 2022), al menos en el caso de la enfermedad COVID-19 (Demir y cols., 2021). Lamentablemente, nuestros conocimientos limitados sobre la fisiología básica uterina y menstrual no son suficientes para entender este tipo de procesos de gran complejidad, como ha quedado patente tras la descripción reciente de un sistema interno de regulación circamensual desconocido hasta el momento (Ecochard y cols., 2024).

4.2.4. Perspectivas futuras

Los presentes hallazgos, junto con la evidencia previa, destacan la necesidad de investigar en profundidad el impacto de la vacuna y de la enfermedad COVID-19 en la salud femenina, no solo en edad reproductiva, sino también a lo largo de las diferentes etapas de la vida de la mujer, teniendo en cuenta la posible influencia de factores interindividuales (peso, genética, antecedentes médicos, tabaquismo...) y poniendo el foco en el papel de la inflamación sistémica de bajo grado. Asimismo, la investigación futura debe centrarse en determinar los mecanismos fisiológicos subyacentes a este evento inesperado como consecuencia de la regulación neuroinmunoendocrina, incluyendo los cambios hemostáticos – e inflamatorios – del endometrio tras la respuesta inmune aguda derivada de la vacunación. Otros aspectos desconocidos deberán esclarecerse, como el impacto en el ciclo menstrual de la infección y de la administración de la vacuna en distintos contextos hormonales y/o fases menstruales, así como el posible efecto de las sustancias adyuvantes.

Desde nuestro punto de vista, tales estudios científicos no deberían alimentar teorías antivacunas, sino más bien confirmar la necesidad de no volver a pasar por alto este y otros efectos secundarios en el futuro. El análisis concienzudo de la seguridad de las vacunas en la salud de la población femenina es fundamental para aplicar una perspectiva de género en la investigación clínica. Los ensayos clínicos deben tener en cuenta de forma sistemática los posibles efectos secundarios menstruales y los factores que pueden influir en su aparición, independientemente del estado reproductivo de las personas, así como para visibilizar y hacer hincapié en la necesidad de incluir en los estudios datos diferenciados por sexos, sin olvidar sus características diferenciales. Llama la atención que estudios anteriores a la pandemia ya habían señalado la asociación de la vacunación frente a otros virus con la ocurrencia de alteraciones menstruales (Shingu y cols., 1982; Suzuki y cols., 2018; Christianson y cols., 2020). Así, la vacuna frente al virus del papiloma humano ha sido vinculada con insuficiencia ovárica prematura (Gong y cols., 2020) y un mayor número de visitas hospitalarias por sangrado menstrual anormal (Suzuki y cols. 2018). Por tanto, ampliar la investigación en este ámbito contribuiría directamente a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la OMS, en particular el Objetivo 3 («Salud y bienestar») y el Objetivo 5 («Igualdad de género») (WHO, 2022). Además, generar pruebas sólidas sobre este tema es fundamental para estar preparadas ante futuros brotes virales.

De forma global, la presente Tesis Doctoral aporta evidencia valiosa sobre una dimensión de la salud femenina que ha sido tradicionalmente ignorada y que, como ha puesto de manifiesto la pandemia, continúa siendo menospreciada. Las alteraciones menstruales relacionadas con las infecciones virales y sus respectivas vacunaciones merecen una mayor atención por parte de la comunidad científica y médica, tanto por su implicación clínica como por su relevancia social. Garantizar que el personal sanitario

disponga de información actualizada y basada en la evidencia es fundamental para empoderar a las pacientes a la hora de tomar decisiones informadas que mejoren su calidad de vida, así como para evitar el rechazo o la manipulación de estas al informar de este tipo eventos adversos, especialmente en sociedades donde la salud menstrual todavía es un tabú.

4.2.5. Limitaciones

Por último, se debe mencionar la existencia de determinadas limitaciones en la presente investigación. Si bien la muestra analizada es altamente representativa desde el punto de vista estadístico, debido a su tamaño y a que incluye mujeres en distintos estatus reproductivos, el diseño experimental pudo haber influido en la detección de diferencias significativas, no pudiendo determinarse adecuadamente las relaciones causales. Además, la diversidad de la muestra de amenorrea secundaria supone un reto para comprender plenamente la incidencia de las alteraciones menstruales, debido a las condiciones fisiológicas heterogéneas presentadas por las participantes. La escasez de evidencia científica sobre las alteraciones menstruales en esta subpoblación en el contexto de la pandemia obliga a realizar una comparación con lo experimentado en mujeres menstruantes, por lo que es posible que se extraigan conclusiones erróneas como resultado de la existencia de contextos hormonales diferentes entre las dos subpoblaciones.

Por otro lado, el cuestionario *online* no pudo ser previamente validado debido a la situación excepcional vivida, lo que puede haber introducido sesgos potenciales a pesar de los esfuerzos del equipo investigador por adaptarlo al contexto nacional. En este punto, cabe realizar los siguientes comentarios: en primer lugar, los acontecimientos históricos derivados de una crisis sanitaria sin precedentes obligaron a adoptar un punto de vista metodológico menos riguroso. Así, este y otros grupos de investigación pudieron

muestrear una población objetivo en tiempo real y recopilar una variedad de variables relacionadas con la salud de las mujeres, cuando los informes oficiales aún no reflejaban el fenómeno emergente. En segundo lugar, aunque los datos obtenidos mediante autoinformes están potencialmente sujetos a errores como el sesgo de recuerdo o la autoselección, esta metodología se considera el *gold standard* para la recogida de datos del ciclo menstrual y son útiles para identificar rápidamente señales potenciales o eventos adversos poco frecuentes.

Finalmente, es importante señalar que, como en estudios similares, los resultados expuestos en la presente Tesis Doctoral pueden no ser aplicables a países distintos de España por algunas de las razones mencionadas anteriormente, como la disparidad en los métodos anticonceptivos más comunes en cada población. Asimismo, al tratarse de una investigación pionera, la falta de conocimiento sobre la existencia y la importancia de ciertas covariables —y los posibles efectos de confusión— en este evento inesperado puede haber influido en los valores de salida del modelo de regresión logística, incluido el efecto de los diferentes anticonceptivos. En vista de lo anterior, un estudio longitudinal y multinacional sería más adecuado metodológicamente para ayudar a establecer la relación causa-efecto y aclarar los factores que influyen en la aparición de cambios en el ciclo menstrual tras la vacunación y la enfermedad COVID-19.

V. CONCLUSIONES

En base a lo anteriormente expuesto en la presente Tesis Doctoral, cuyo objetivo ha sido analizar el impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual femenino, independientemente del estado reproductivo, se puede concluir que:

1. Las alteraciones relacionadas con el ciclo menstrual pueden ocurrir como consecuencia tanto de la enfermedad COVID-19, como de la vacunación frente al virus SARS-CoV-2, e independientemente del estatus reproductor.
2. En mujeres menstruantes vacunadas, las alteraciones más comunes se relacionan con manchados intermenstruales y cambios en la duración del ciclo y flujo menstrual, siendo en su mayoría de carácter temporal.
3. En mujeres no menstruantes en el momento de la infección o de la vacunación, se observan sangrados vaginales anormales y cambios en la duración del ciclo y flujo menstrual, mayoritariamente transitorios.
4. En ambas subpoblaciones de mujeres y, del mismo modo que sucede con otros efectos secundarios sistémicos, un porcentaje significativamente superior de estas experimenta este tipo de alteraciones tras recibir la segunda dosis de la vacuna, en comparación con lo observado para la primera dosis.
5. En mujeres no menstruantes, ser perimenopáusica y tener un diagnóstico previo de menorragia pueden ser factores asociados a la ocurrencia de alteraciones relacionadas con el ciclo menstrual tras sufrir la enfermedad COVID-19. En cuanto a la vacunación, aparecen el peso, la perimenopausia, las afecciones reumáticas/articulares, el uso de anticonceptivos hormonales, los embarazos previos y sufrir otros efectos secundarios de la vacuna.

6. En mujeres menstruantes, los factores de salud asociados a las alteraciones menstruales tras la vacunación incluyen la edad, el flujo menstrual abundante, el uso de métodos anticonceptivos, el número de embarazos previos, diagnósticos preexistentes de determinadas afecciones clínicas -incluida la endometriosis- y padecimiento de otros efectos adversos de la vacuna.

VI. BIBLIOGRAFIA

Acevedo-Rodriguez, A., Kauffman, A. S., Cherrington, B. D., Borges, C. S., Roepke, T. A., & Laconi, M. (2018). Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. *Journal of neuroendocrinology*, *30*(10), e12590. <https://doi.org/10.1111/jne.12590>

Abotalebi, H., Ebrahimi, B., Shahriyari, R., & Shafieian, R. (2021). Sex steroids-induced neurogenesis in adult brain: a better look at mechanisms and mediators. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, *42*(2), 209–221. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0036>

Agostinis, C., Mangogna, A., Bossi, F., Ricci, G., Kishore, U., & Bulla, R. (2019). Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Frontiers in immunology*, *10*, 2387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>

Aguilar-Bretones, M., Fouchier, R. A., Koopmans, M. P., & van Nierop, G. P. (2023). Impact of antigenic evolution and original antigenic sin on SARS-CoV-2 immunity. *The Journal of clinical investigation*, *133*(1), e162192. <https://doi.org/10.1172/JCI162192>

Al Kadri, H. M., Al Sudairy, A. A., Alangari, A. S., Al Khateeb, B. F., & El-Metwally, A. A. (2023). COVID-19 vaccination and menstrual disorders among women: Findings from a meta-analysis study. *Journal of infection and public health*, *16*(5), 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.019>

Al-Mehaisen, L., A Mahfouz, I., Khamaiseh, K., N Al-Beitawe, S., & Al-Kuran, O. A. H. (2022). Short Term Effect of Corona Virus Diseases Vaccine on the Menstrual Cycles. *International journal of women's health*, *14*, 1385–1394. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S376950>

Albert, P.R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. *40*(4):219–21. <https://doi.org/10.1503/jpn.150205>

Aljehani, A. M., S. A. Banjar, H. S. Alawam, S. Alowais, Y. Aldraibi, A. BinSaif, and G. Alasiri. 2023. "The Relationship Between Menstrual Cycle Irregularities and COVID-19 Vaccination." *Cureus* 15 (12): e49841. <https://doi.org/10.7759/cureus.49841>

Almomani, E. Y., Hajjo, R., Qablan, A., Sabbah, D. A., & Al-Momany, A. (2023). A cross-sectional study confirms temporary post-COVID-19 vaccine menstrual irregularity and the associated physiological changes among vaccinated women in Jordan. *Frontiers in medicine*, 10, 1211283. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1211283>

Alvergne, A., Woon, E. V., & Male, V. (2022). Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Frontiers in reproductive health*, 4, 952976. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.952976>

Amer, A. A., Amer, S. A., Alrufaidi, K. M., Abd-Elatif, E. E., Alafandi, B. Z., Yousif, D. A., Armi, N. T., Alkhalaf, A. A., Shah, J., & Ramadan, M. S. (2022). Menstrual changes after COVID-19 vaccination and/or SARS-CoV-2 infection and their demographic, mood, and lifestyle determinants in Arab women of childbearing age, 2021. *Frontiers in reproductive health*, 4, 927211. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.927211>

Angeli, F., Spanevello, A., Reboldi, G., Visca, D., & Verdecchia, P. (2021). SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. *European journal of internal medicine*, 88, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.019>

Averyanova, M., Vishnyakova, P., Yureneva, S., Yakushevskaya, O., Fatkhudinov, T., Elchaninov, A., & Sukhikh, G. (2022). Sex hormones and immune system: Menopausal hormone therapy in the context of COVID-19 pandemic. *Frontiers in immunology*, 13, 928171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928171>

Baena-García, L., Aparicio, V. A., Molina-López, A., Aranda, P., Cámara-Roca, L., & Ocón-Hernández, O. (2022). Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-

19 vaccination: The EVA project. *Women's health (London, England)*, 18, 17455057221112237. <https://doi.org/10.1177/17455057221112237>

Barabás, K., Makkai, B., Farkas, N., Horváth, H.R., Nagy, Z., Váradi, K., et al (2022). Influence of COVID-19 pandemic and vaccination on the menstrual cycle: a retrospective study in Hungary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13:974788. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.974788>

Barbieri, R. L. (2014). The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1154, 145–169. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0659-8_7

Barone, J. C., Butler, M. P., Ross, A., Patterson, A., Wagner-Schuman, M., & Eisenlohr-Moul, T. A. (2023). A scoping review of hormonal clinical trials in menstrual cycle-related brain disorders: Studies in premenstrual mood disorder, menstrual migraine, and catamenial epilepsy. *Frontiers in neuroendocrinology*, 71, 101098. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101098>

Barañao, R.I. (2009). Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Revista SAEGRE*, Vol. XVI (2).

Barth, C., Villringer, A., & Sacher, J. (2015). Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Frontiers in neuroscience*, 9, 37. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00037>

Beery, A. K., & Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>

Bellavite, P., Ferraresi, A., & Isidoro, C. (2023). Immune Response and Molecular Mechanisms of Cardiovascular Adverse Effects of Spike Proteins from SARS-CoV-2 and

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11020451>

Beltz, A. M., & Moser, J. S. (2020). Ovarian hormones: a long overlooked but critical contributor to cognitive brain structures and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1464(1), 156–180. <https://doi.org/10.1111/nyas.14255>

Bhardwaj, P., Au, C. C., Benito-Martin, A., Ladumor, H., Oshchepkova, S., Moges, R., & Brown, K. A. (2019). Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 189, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>

Bhatia, A., Sekhon, H. K., & Kaur, G. (2014). Sex hormones and immune dimorphism. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 159150.

<https://doi.org/10.1155/2014/159150>

Bielecka-Dabrowa, A., Kapusta, J., Sakowicz, A., Banach, M., Jankowski, P., & Chudzik, M. (2024). The Influence of Long COVID on the Cardiovascular System and Predictors of Long COVID in Females: Data from the Polish Long COVID Cardiovascular (PoLoCOV-CVD) Study. *Journal of clinical medicine*, 13(24), 7829.

<https://doi.org/10.3390/jcm13247829>

Boots, C. E., & Jungheim, E. S. (2015). Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Seminars in reproductive medicine*, 33(4), 270–275.

<https://doi.org/10.1055/s-0035-1554928>

Buendía-González, F. O., & Legorreta-Herrera, M. (2022). The Similarities and Differences between the Effects of Testosterone and DHEA on the Innate and Adaptive Immune Response. *Biomolecules*, 12(12), 1768. <https://doi.org/10.3390/biom12121768>

Butterworth, M., McClellan, B., & Allansmith, M. (1967). Influence of sex in immunoglobulin levels. *Nature*, 214(5094), 1224–1225.

<https://doi.org/10.1038/2141224a0>

Calaf, J., Perelló-Capó, J., Gich-Saladich, I., Lete, I., Novalbos, J., & Menscovid Research Group (2024). Effects of SARS-COVID-19 lockdown on menstrual patterns: A transversal large sample survey. *Medicina clinica*, 162(12), 581–587.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.01.016>

Calcaterra, V., Zanelli, S., Foppiani, A., Verduci, E., Benatti, B., Bollina, R., Bombaci, F., Brucato, A., Cammarata, S., Calabrò, E., Cirnigliaro, G., Della Torre, S., Dell'osso, B., Moltrasio, C., Marzano, A. V., Nostro, C., Romagnuolo, M., Trotta, L., Savasi, V., Smiroldo, V., ... Zuccotti, G. (2024). Long COVID in Children, Adults, and Vulnerable Populations: A Comprehensive Overview for an Integrated Approach. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 12(5), 95. <https://doi.org/10.3390/diseases12050095>

Carvajal, J. J., García-Castillo, V., Cuellar, S. V., Campillay-Véliz, C. P., Salazar-Ardiles, C., Avellaneda, A. M., Muñoz, C. A., Retamal-Díaz, A., Bueno, S. M., González, P. A., Kalergis, A. M., & Lay, M. K. (2024). New insights into the pathogenesis of SARS-CoV-2 during and after the COVID-19 pandemic. *Frontiers in immunology*, 15, 1363572.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363572>

Chadchan, S. B., Popli, P., Maurya, V. K., & Kommagani, R. (2021). The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. *Biology of reproduction*, 104(2), 336–343.

<https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa211>

Christianson, M. S., Wodi, P., Talaat, K., & Halsey, N. (2020). Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current

evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(3), 239–244.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.045>

Concepción-Zavaleta, M. J., Coronado-Arroyo, J. C., Quiroz-Aldave, J. E., Concepción-
Urteaga, L. A., & Paz-Ibarra, J. (2023). Thyroid dysfunction and female infertility. A
comprehensive review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 17(11), 102876.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102876>

Cosentino, M., & Marino, F. (2022). Understanding the Pharmacology of COVID-19
mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike? *International journal of molecular
sciences*, 23(18), 10881. <https://doi.org/10.3390/ijms231810881>

Costeira, R., Lee, K.A., Murray, B., Christiansen, C., Castillo-Fernandez, J., Ni
Lochlainn, M., et al. (2021). Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women
from the COVID symptom study. *PLoS One*. 16(9):e0257051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257051>

Coutiño-Rodríguez E. M. D. R. (2023). *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla,
Mexico : 1993)*, 70(4), 129–145. <https://doi.org/10.29262/ram.v70i3.1200>

Critchley, H. O. D., Babayev, E., Bulun, S. E., Clark, S., Garcia-Grau, I., Gregersen, P.
K., Kilcoyne, A., Kim, J. J., Lavender, M., Marsh, E. E., Matteson, K. A., Maybin, J. A.,
Metz, C. N., Moreno, I., Silk, K., Sommer, M., Simon, C., Tariyal, R., Taylor, H. S.,
Wagner, G. P., ... Griffith, L. G. (2020). Menstruation: science and society. *American
journal of obstetrics and gynecology*, 223(5), 624–664.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.004>

Dabbousi, A. A., El Masri, J., El Ayoubi, L. M., Ismail, O., Zreika, B., & Salameh, P.
(2023). Menstrual abnormalities post-COVID vaccination: a cross-sectional study on

adult Lebanese women. *Irish journal of medical science*, 192(3), 1163–1170.
<https://doi.org/10.1007/s11845-022-03089-5>

Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>

Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews. Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

Delgado, J. F., Vidal-Pla, M., Moya, M. C., Espasa, M., Casabella, A., Seda, M., Calvet, J., Gratacós, J., Serrano, R. M., & Peña, P. (2022). SARS-CoV-2 Spike Protein Vaccine-Induced Immune Imprinting Reduces Nucleocapsid Protein Antibody Response in SARS-CoV-2 Infection. *Journal of immunology research*, 2022, 8287087.
<https://doi.org/10.1155/2022/8287087>

Demir, O., Sal, H., & Comba, C. (2021). Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 41(8), 1257–1261. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1907562>

Ding, T., Wang, T., Zhang, J., Cui, P., Chen, Z., Zhou, S, et al (2021). Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study. *Front Med (Lausanne)*. 8:635255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>

Dias Da Silva, I., Wuidar, V., Zielonka, M., & Pequeux, C. (2024). Unraveling the Dynamics of Estrogen and Progesterone Signaling in the Endometrium: An Overview. *Cells*, 13(15), 1236. <https://doi.org/10.3390/cells13151236>

- Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, *37 Suppl 1*(Suppl 1), S34–S45. <https://doi.org/10.1002/eji.200737772>
- Dodd, K. C., & Menon, M. (2022). Sex bias in lymphocytes: Implications for autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*, *13*, 945762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945762>
- Dong, J., Ni, J., Zhang, Z., Yan, H., Xu, J., & Zhao, J. (2024). The impact of "long COVID" on menstruation in Chinese female college students and the intervention of acupuncture. *Medicine*, *103*(6), e36818. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036818>
- Dragin, N., Nancy, P., Villegas, J., Roussin, R., Le Panse, R., & Berrih-Aknin, S. (2017). Balance between Estrogens and Proinflammatory Cytokines Regulates Chemokine Production Involved in Thymic Germinal Center Formation. *Scientific reports*, *7*(1), 7970. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08631-5>
- Dubol, M., Epperson, C. N., Sacher, J., Pletzer, B., Derntl, B., Lanzenberger, R., Sundström-Poromaa, I., & Comasco, E. (2021). Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Frontiers in neuroendocrinology*, *60*, 100878. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100878>
- Dutta, S., Banu, S. K., & Arosh, J. A. (2023). Endocrine disruptors and endometriosis. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *115*, 56–73. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.11.007>
- Ecochard, R., Stanford, J. B., Fehring, R. J., Schneider, M., Najmabadi, S., & Gronfier, C. (2024). Evidence that the woman's ovarian cycle is driven by an internal circamonthly timing system. *Science advances*, *10*(15), eadg9646. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg9646>

Edelman, A., Boniface, E. R., Male, V., Cameron, S. T., Benhar, E., Han, L., Matteson, K. A., Van Lamsweerde, A., Pearson, J. T., & Darney, B. G. (2022). Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data. *BMJ medicine*, *1*(1), e000297. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000297>

Edelman, A., E. R. Boniface, E. Benhar, L. Han, K. A. Matteson, C. Favaro, J. T. Pearson, and B. G. Darney. 2022. “Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S.” *Obstetrics & Gynecology* *139* (4): 481–9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004695>

Elumalai, N., Hussain, H., Sampath, N., Shamaladevi, N., Hajjar, R., Druyan, B. Z., Rashed, A. B., Ramamoorthy, R., Kenyon, N. S., Jayakumar, A. R., & Paidas, M. J. (2024). SPIKENET: An Evidence-Based Therapy for Long COVID. *Viruses*, *16*(6), 838. <https://doi.org/10.3390/v16060838>

Epstein, N. K., Harpaz, M., Abo-Molhem, M., Yehuda, D., Tau, N., & Yahav, D. (2024). Women’s representation in RCTs evaluating FDA-supervised medical devices: A systematic review. *JAMA Internal Medicine*, *184*(8), 977–979. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.1011>

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), “Amenorrhea” (United States Government. (2021). Disponible en: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/amenorrhea>

Farage, M. A., Neill, S., & MacLean, A. B. (2009). Physiological changes associated with the menstrual cycle: a review. *Obstetrical & gynecological survey*, *64*(1), 58–72. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181932a37>

Federico, M. (2022). Biological and Immune Responses to Current Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines beyond Anti-Spike Antibody Production. *Journal of immunology research*, 2022, 4028577. <https://doi.org/10.1155/2022/4028577>

Finsterer J. (2023). Neurological Adverse Reactions to SARS-CoV-2 Vaccines. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(2), 222–239. <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.2.222>

Foo, Y. Z., Nakagawa, S., Rhodes, G., & Simmons, L. W. (2017). The effects of sex hormones on immune function: a meta-analysis. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 92(1), 551–571. <https://doi.org/10.1111/brv.12243>

Forsyth, K. S., Jiwrajka, N., Lovell, C. D., Toothacre, N. E., & Anguera, M. C. (2024). The conneXion between sex and immune responses. *Nature reviews. Immunology*, 24(7), 487–502. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-00996-9>

Freitas, F. C., Ferreira, P. H. B., Favaro, D. C., & Oliveira, R. J. (2021). Shedding Light on the Inhibitory Mechanisms of SARS-CoV-1/CoV-2 Spike Proteins by ACE2-Designed Peptides. *Journal of chemical information and modeling*, 61(3), 1226–1243. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01320>

Gaillard R. C. (2003). Les interactions immuno-neuroendocriniennes et leurs implications cliniques [Interactions between the immune and neuroendocrine systems: clinical implications]. *Journal de la Societe de biologie*, 197(2), 89–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910623/>

Galea, L. A., & Parekh, R. S. (2023). Ending the neglect of women's health in research. *BMJ (Clinical research ed.)*, 381, 1303. <https://doi.org/10.1136/bmj.p1303>

Garcia de Leon, R., Baaske, A., Albert, A. Y., Booth, A., Racey, C. S., Gordon, S., Smith, L. W., Gottschlich, A., Sadarangani, M., Kaida, A., Ogilvie, G. S., Brotto, L. A., & Galea, L. A. M. (2023). Higher perceived stress during the COVID-19 pandemic increased menstrual dysregulation and menopause symptoms. *Women's health (London, England)*, *19*, 17455057231199051. <https://doi.org/10.1177/17455057231199051>

Gonzalo-Encabo, P., Maldonado, G., Valadés, D., Ferragut, C., & Pérez-López, A. (2021). The Role of Exercise Training on Low-Grade Systemic Inflammation in Adults with Overweight and Obesity: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, *18*(24), 13258. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413258>

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, *382*(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Giakoumelou, S., Wheelhouse, N., Cuschieri, K., Entrican, G., Howie, S. E., & Horne, A. W. (2016). The role of infection in miscarriage. *Human reproduction update*, *22*(1), 116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>

Gong, L., Ji, H. H., Tang, X. W., Pan, L. Y., Chen, X., & Jia, Y. T. (2020). Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. *Scientific reports*, *10*(1), 10762. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67668-1>

Guo, M., Liu, X., Chen, X., & Li, Q. (2023). Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmunity reviews*, 22(7), 103340.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103340>

Handy, A. B., Greenfield, S. F., Yonkers, K. A., & Payne, L. A. (2022). Psychiatric Symptoms Across the Menstrual Cycle in Adult Women: A Comprehensive Review. *Harvard review of psychiatry*, 30(2), 100–117.

<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000329>

Harris, B. S., Steiner, A. Z., Faurot, K. R., Long, A., & Jukic, A. M. (2023). Systemic inflammation and menstrual cycle length in a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 228(2), 215.e1–215.e17.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.008>

Hillard P. J. A. (2022). Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know about Adolescent Menstrual Cycles. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 35(4), 413–414. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2022.06.004>

Ho, J. Q., Sepand, M. R., Bigdelou, B., Shekarian, T., Esfandyarpour, R., Chauhan, P., Serpooshan, V., Beura, L. K., Hutter, G., & Zanganeh, S. (2022). The immune response to COVID-19: Does sex matter?. *Immunology*, 166(4), 429–443.

<https://doi.org/10.1111/imm.13487>

Hoffmann, J. P., Liu, J. A., Seddu, K., & Klein, S. L. (2023). Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity*, 56(11), 2472–2491.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.008>

Houghton L. C. (2024). Menstruation as the Next Vital Sign. *JAMA network open*, 7(5), e2412778. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.12778>

Huhmann K. (2020). Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clinical therapeutics*, 42(3), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.016>

Islam, A., M. S. Bashir, K. Joyce, H. Rashid, I. Laher, and S. Elshazly. 2021. “An Update on COVID-19 Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome and Some Management Recommendations.” *Molecules* 26 (16): 5004. <https://doi.org/10.3390/molecules26165004>

Issa, R., Kharaba, Z. J., Azzi, V., Obeid, S., Sawma, T., Said, A. S. A., Ahmad, M. M. A., Alfoteih, Y., Malaeb, D., & Hallit, S. (2022). Menstrual symptoms variation among Lebanese women before and after the COVID-19 pandemic. *Pharmacy practice*, 20(3), 2699. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2022.3.2699>

Itriyeva K. (2022). The normal menstrual cycle. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 52(5), 101183. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101183>

Jaillon, S., Berthenet, K., & Garlanda, C. (2019). Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56(3), 308–321. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8648-x>

Jain, V., Chodankar, R. R., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2022). Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(5), 290–308. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00629-4>

Jensen, A., Stromme, M., Moyassari, S., Chadha, A. S., Tartaglia, M. C., Szoeker, C., & Ferretti, M. T. (2022). COVID-19 vaccines: Considering sex differences in efficacy and safety. *Contemporary clinical trials*, 115, 106700. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106700>

- Jing, Y., Run-Qian, L., Hao-Ran, W., Hao-Ran, C., Ya-Bin, L., Yang, G., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*, 26(6), 367–373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
- Kallio, E.R., Helle, H., Koskela, E., Mappes, T., Vapalahti, O. (2015). Age-related effects of chronic hantavirus infection on female host fecundity. *J Anim Ecol.* 84:1264–72. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.12387>
- Kaminska, B., Kurowicka, B., Kiezun, M., Dobrzyn, K., Kisielewska, K., Gudelska, M., Kopij, G., Szymanska, K., Zarzecka, B., Koker, O., Zaobidna, E., Smolinska, N., & Kaminski, T. (2024). The Role of Adipokines in the Control of Pituitary Functions. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(2), 353. <https://doi.org/10.3390/ani14020353>
- Keestra, S. M., Male, V., & Salali, G. D. (2021). Out of balance: the role of evolutionary mismatches in the sex disparity in autoimmune disease. *Medical hypotheses*, 151, 110558. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110558>
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Khan, N. (2020) Possible protective role of 17 β -estradiol against COVID-19. *J Allergy Infect Dis.* 1(2):38–48. <https://doi.org/10.46439/allergy.1.010>
- Khan, S. M., Shilen, A., Heslin, K. M., Ishimwe, P., Allen, A. M., Jacobs, E. T., & Farland, L. V. (2022). SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), 270–273. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.016>

Kiesner, J., Eisenlohr-Moul, T., & Mendle, J. (2020). Evolution, the Menstrual Cycle, and Theoretical Overreach. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, *15*(4), 1113–1130.

<https://doi.org/10.1177/1745691620906440>

Kirtipal N, Kumar S, Dubey SK, Dwivedi VD, Gireesh Babu K, Malý P, et al. Understanding on the possible routes for SARS CoV-2 invasion via ACE2 in the host linked with multiple organs damage. *Infect Genet Evol.* (2022) 99:105254.

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105254>

Koçar, I. H., Yesilova, Z., Ozata, M., Turan, M., Sengül, A., & Ozdemir, I. (2000). The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clinical and experimental immunology*, *121*(3), 448–452.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01329.x>

Kolatorova, L., Vitku, J., Suchopar, J., Hill, M., & Parizek, A. (2022). Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *International journal of molecular sciences*, *23*(14), 7989.

<https://doi.org/10.3390/ijms23147989>

Krolick, K. N., Zhu, Q., & Shi, H. (2018). Effects of Estrogens on Central Nervous System Neurotransmission: Implications for Sex Differences in Mental Disorders. *Progress in molecular biology and translational science*, *160*, 105–171.

<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.07.008>

Kronzer, V. L., Bridges, S. L., Jr, & Davis, J. M., 3rd (2020). Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evolutionary applications*, *14*(3), 629–633. <https://doi.org/10.1111/eva.13167>

Küchenhoff, S., Bayrak, Ş., Zsido, R. G., Saberi, A., Bernhardt, B. C., Weis, S., Schaare, H. L., Sacher, J., Eickhoff, S., & Valk, S. L. (2024). Relating sex-bias in human cortical and hippocampal microstructure to sex hormones. *Nature communications*, *15*(1), 7279.

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-51459-7>

Kurmanova, A. M., Kurmanova, G. M., & Lokshin, V. N. (2016). Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, *32*(sup2), 37–40.

<https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232780>

Laganà, A. S., Veronesi, G., Ghezzi, F., Ferrario, M. M., Cromi, A., Bizzarri, M., Garzon, S., & Cosentino, M. (2022). Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, *17*(1), 475–484.

<https://doi.org/10.1515/med-2022-0452>

Lamceva, J., Uljanovs, R., & Strumfa, I. (2023). The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International journal of molecular sciences*, *24*(5), 4254.

<https://doi.org/10.3390/ijms24054254>

Laws, K. R., Irvine, K., & Gale, T. M. (2016). Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World journal of psychiatry*, *6*(1), 54–65.

<https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.54c>

Le, J., Thomas, N., & Gurvich, C. (2020). Cognition, The Menstrual Cycle, and Premenstrual Disorders: A Review. *Brain sciences*, *10*(4), 198.

<https://doi.org/10.3390/brainsci10040198>

Lee, K. M. N., Junkins, E. J., Luo, C., Fatima, U. A., Cox, M. L., & Clancy, K. B. H. (2022). Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after

SARS-CoV-2 vaccination. *Science advances*, 8(28), eabm7201.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7201>

Lei, R., Chen, S., & Li, W. (2024). Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1288326.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1288326>

Liaquat, A., Z. Huda, S. Azeem, and H. Najeeb. 2022. “Post-COVID-19 Vaccine-Associated Menstrual Cycle Changes: A Multifaceted Problem for Pakistan.” *Annals of Medicine & Surgery* 78:103774. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103774>

Licona-Menéndez, R. D., & Peón, A. N. (2024). Hospital Español de Pachuca Research Group. Anti-COVID-19 Vaccination Alters the Menstrual Cycle and Dose Accumulation Enhances the Effect. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(6), 956.

<https://doi.org/10.3390/medicina60060956>

Li, K., Chen, G., Hou, H., Liao, Q., Chen, J., Bai, H., Lee, S., Wang, C., Li, H., Cheng, L., & Ai, J. (2021). Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive biomedicine online*, 42(1), 260–267.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>

Li, J., Bai, J., Xiang, X., Guo, Y., Yu, H (2023). Effect of COVID-19 on menstruation and lower reproductive tract health. *Int J Womens Health*. 15:1999–2013. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S433516>

<https://doi.org/10.2147/IJWH.S433516>

Liu, Q., Lin, Y., & Zhang, W. (2024). Psychological stress dysfunction in women with premenstrual syndrome. *Heliyon*, 10(22), e40233.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40233>

Long, B., Bridwell, R., & Gottlieb, M. (2021). Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *The American journal of emergency medicine*, 49, 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.054>

López-Sampalo, A., Bernal-López, M. R., & Gómez-Huelgas, R. (2022). Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Revista clinica espanola*, 222(4), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2021.10.001>

Lord M, Sahni M. “Secondary Amenorrhea” in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2022). Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055>.

Ma, W. T., Gao, F., Gu, K., & Chen, D. K. (2019). The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Frontiers in immunology*, 10, 1140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01140>

Mahfouz, M. S., Abdelmageed, M. M., Alqassim, A. Y., Hakami, T. K. M., Alshekh, M. M., Hamithi, D. M. A., Alakhdar, F. D. H., Ayyashi, N. M., & Madkhali, R. M. A. (2023). Menstrual irregularities associated with COVID-19 vaccines among women in Saudi Arabia: A survey during 2022. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 18(1), 20230804. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0804>

Male V. (2021). Menstrual changes after covid-19 vaccination. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n2211. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>

Male V. Effect of COVID-19 vaccination on menstrual periods in a retrospectively recruited cohort. *medRxiv*. 2021 <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266317>

Madjunkov, M., Dviri, M., Librach, C. (2020) A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a

Canadian perspective. *J Ovarian Res.* 13(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00737-1>

Marquardt, R. M., Kim, T. H., Shin, J. H., & Jeong, J. W. (2019). Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3822. <https://doi.org/10.3390/ijms20153822>

Mateus, D., Sebastião, A.I., Carrascal, M.A., Carmo, A.D., Matos, A.M., Cruz, M.T. (2022) Crosstalk between estrogen, dendritic cells, and SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol.* 32(3):e2290. doi: 10.1002/rmv.2290

Matteson, K. A., Raker, C. A., Clark, M. A., & Frick, K. D. (2013). Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *Journal of women's health (2002)*, 22(11), 959–965. <https://doi.org/10.1089/jwh.2013.4288>

Matteson, K. A., & Zaluski, K. M. (2019). Menstrual Health as a Part of Preventive Health Care. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 46(3), 441–453. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.004>

McCarthy, M., and A. P. Raval. 2020. “The Peri-Menopause in a woman’s Life: A Systemic Inflammatory Phase That Enables Later Neurodegenerative Disease.” *Journal of Neuroinflammation* 17 (1): 317. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>

Medenica, S., Stojanovic, V., Capece, U., Mazzilli, R., Markovic, M., Zamponi, V., Vojinovic, T., Migliaccio, S., Defeudis, G., & Cinti, F. (2024). The interlink between thyroid autoimmunity and type 1 diabetes and the impact on male and female fertility. *Hormones (Athens, Greece)*, 23(3), 429–437. <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00563-w>

Merchant, H. (2021). CoViD-19 post-vaccine menorrhagia, metrorrhagia or postmenopausal bleeding and potential risk of vaccine-induced thrombocytopenia in women. *The BMJ*, [bmj.n958/rr-2]. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n958/rr-2>

Mezza, M. (2025). Entangled evidence: epistemic injustice, and systemic neglect in the assessment of menstrual disorders following COVID-19 vaccines. *Critical Public Health*, 35(1). <https://doi.org/10.1080/09581596.2024.2446763>

Michels, K. A., Wactawski-Wende, J., Mills, J. L., Schliep, K. C., Gaskins, A. J., Yeung, E. H., Kim, K., Plowden, T. C., Sjaarda, L. A., Chaljub, E. N., & Mumford, S. L. (2017). Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(8), 1743–1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>

Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal reproduction science*, 124(3-4), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>

Mikhael, S., Punjala-Patel, A., & Gavrilova-Jordan, L. (2019). Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines*, 7(1), 5. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010005>

Minakshi, R., Rahman, S., Ayaggari, A., Dutta, D., & Shankar, A. (2022). Understanding the Trauma of Menstrual Irregularity After COVID Vaccination: A Bird's-Eye View of Female Immunology. *Frontiers in immunology*, 13, 906091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906091>

Ministry of Health. “COVID-19 vaccination strategy” (Government of Spain, 2022; <https://www.vacunacovid.gob.es>)

Miyaura, H., & Iwata, M. (2002). Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *168*(3), 1087–1094. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1087>

Monadhel, H., Abbas, A., & Mohammed, A. (2024). COVID-19 vaccinations and their side effects: a scoping systematic review. *F1000Research*, *12*, 604. <https://doi.org/10.12688/f1000research.134171.2>

Montopoli, M., Zumerle, S., Vettor, R., Rugge, M., Zorzi, M., Catapano, C. V., Carbone, G. M., Cavalli, A., Pagano, F., Ragazzi, E., Prayer-Galetti, T., & Alimonti, A. (2020). Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *31*(8), 1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>

Moreno-Gómez, E., Jáuregui-Lobera, I (2022). Variables emocionales y food craving: influencia del ciclo menstrual. *Journal of Negative and No Positive Results*, *7*(1), 28-63. Epub 12 de septiembre de 2022. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.4429>

Moulton V. R. (2018). Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Frontiers in immunology*, *9*, 2279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>

Muhaidat, N., Alshrouf, M. A., Azzam, M. I., Karam, A. M., Al-Nazer, M. W., & Al-Ani, A. (2022). Menstrual Symptoms After COVID-19 Vaccine: A Cross-Sectional Investigation in the MENA Region. *International journal of women's health*, *14*, 395–404. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S352167>

Mundorf, A. K., Semmler, A., Heidecke, H., Schott, M., Steffen, F., Bittner, S., Lackner, K. J., Schulze-Bosse, K., Pawlitzki, M., Meuth, S. G., Klawonn, F., Ruhrländer, J., &

Boege, F. (2024). Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS). *Vaccines*, 12(7), 790. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070790>

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-

Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., et al. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 24(1):422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>

Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

Nasrollahi, H., Talepoor, A. G., Saleh, Z., Eshkevar Vakili, M., Heydarinezhad, P., Karami, N., Noroozi, M., Meri, S., & Kalantar, K. (2023). Immune responses in mildly versus critically ill COVID-19 patients. *Frontiers in immunology*, 14, 1077236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1077236>

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH) (2013). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. NICE Clinical Guidelines, 156(8), Ovulation disorders. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327781/>.

Neuman, B. W., Adair, B. D., Yoshioka, C., Quispe, J. D., Orca, G., Kuhn, P., Milligan, R. A., Yeager, M., & Buchmeier, M. J. (2006). Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *Journal of virology*, 80(16), 7918–7928. <https://doi.org/10.1128/JVI.00645-06>

Ngo, S. T., Steyn, F. J., & McCombe, P. A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 347–369.

<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.004>

Olsen, N., Viselli, S., Reese, K., et al. La castración de ratones machos normales produce una expansión de células B que es reversible con la reposición de andrógenos. *J Invest Med*. 1996; 44 :38^a [https://pure.psu.edu/en/publications/castration-of-normal-male-](https://pure.psu.edu/en/publications/castration-of-normal-male-mice-results-in-b-cell-expansion-which-)

[mice-results-in-b-cell-expansion-which-](https://pure.psu.edu/en/publications/castration-of-normal-male-mice-results-in-b-cell-expansion-which-)

Orlandi, M., Vannuccini, S., El Aoufy, K., Melis, M. R., Lepri, G., Sambataro, G., Bellando-Randone, S., Guiducci, S., Cerinic, M. M., & Petraglia, F. (2022). Menstruation-Related Disorders-Dysmenorrhea and Heavy Bleeding-as Significant Epiphenomena in Women With Rheumatic Diseases. *Frontiers in pharmacology*, 13, 807880. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.807880>

Parry, P. I., Lefringhausen, A., Turni, C., Neil, C. J., Cosford, R., Hudson, N. J., & Gillespie, J. (2023). 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines*, 11(8), 2287.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

Patterson, B. K., Francisco, E. B., Yogendra, R., Long, E., Pise, A., Rodrigues, H., Hall, E., Herrera, M., Parikh, P., Guevara-Coto, J., Triche, T. J., Scott, P., Hekmati, S., Maglinte, D., Chang, X., Mora-Rodríguez, R. A., & Mora, J. (2022). Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16⁺ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Frontiers in immunology*, 12, 746021.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746021>

Patterson B. K, Francisco E. B, Yogendra R, et al. Persistencia de la proteína S1 del SARS-CoV-2 en individuos posvacunación negativos al SARS-CoV-2 con síntomas

similares a los de la COVID-19 prolongada/PASC. Research Square; 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1844677/v1

Payne, L. A., Seidman, L. C., Granger, S. W., Edelman, A., & Ren, B. (2024). A Prospective Study of the Relationship of COVID-19 Vaccination to Menstrual Cycle Characteristics in Adolescent Girls. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, S1054-139X(24)00307-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2024.06.023>

Perricone, C., Ceccarelli, F., Nesher, G., Borella, E., Odeh, Q., Conti, F., Shoenfeld, Y., & Valesini, G. (2014). Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunologic research*, 60(2-3), 226–235. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8597-x>

Perumal, R., Shunmugam, L., Naidoo, K., Abdool Karim, S. S., Wilkins, D., Garzino-Demo, A., Brechot, C., Parthasarathy, S., Vahlne, A., & Nikolich, J. Ž. (2023). Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID. *Frontiers in immunology*, 14, 1117464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117464>

Peters, J. R., Schmalenberger, K. M., Eng, A. G., Stumper, A., Martel, M. M., & Eisenlohr-Moul, T. A. (2024). Dimensional Affective Sensitivity to Hormones across the Menstrual Cycle (DASH-MC): A transdiagnostic framework for ovarian steroid influences on psychopathology. *Molecular psychiatry*, 10.1038/s41380-024-02693-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02693-4>

Popat, V. B., Prodanov, T., Calis, K. A., & Nelson, L. M. (2008). The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135, 43–51. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.040>

Pradhan, A., & Olsson, P. E. (2020). Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable?. *Biology of sex differences*, *11*(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>

Popkin, B. M., S. Du, W. D. Green, M. A. Beck, T. Algaith, C. H. Herbst, R. F. Alsukait, M. Alluhidan, N. Alazemi, and M. Shekar. 2020. "Individuals with Obesity and COVID-19: A Global Perspective on the Epidemiology and Biological Relationships." *Obesity Reviews* 21 (11): e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>

Rahimi Mansour, F., Keyvanfar, A., Najafiarab, H., Rajaei Firouzabadi, S., Sefidgar, S., Hooshmand Chayijan, S., Tarom, M., Fadaei, M., Farzaneh, F., Karimzadeh Bardeei, L., & Tehrani, S. (2023). Menstrual disturbances following COVID-19 vaccination: A probable puzzle about the role of endocrine and immune pathways. *Journal of reproductive immunology*, *158*, 103952. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103952>

Ray, S. & Ray, A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding(menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 11(11):CD010338. doi: 10.1002/14651858.CD010338.pub3

Rawindraraj, A.D., Basit, H., Jialal, I (2023). Physiology, Anterior Pituitary. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. [Figura, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Contributed by P Koopman, PhD, FAA]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499898/figure/article-17652.image.f5/>

Reed, B.G., Carr, B.R. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. [Updated 2018 Aug 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>

Rodríguez, M.P., Armenteros, L., Rodríguez, E., Gómez, F. (2021). *Medicina general*, 10 (2), 60-68. ISSN-e 0214-8986.

Rodríguez Quejada, L., Toro Wills, M. F., Martínez-Ávila, M. C., & Patiño-Aldana, A. F. (2022). Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Women's health (London, England)*, 18, 17455057221109375. <https://doi.org/10.1177/17455057221109375>

Rogozynski, N. P., & Dixon, B. (2024). The Th1/Th2 paradigm: A misrepresentation of helper T cell plasticity. *Immunology letters*, 268, 106870. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2024.106870>

Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and Progestagens: Synthesis and Action in the Brain. *Journal of neuroendocrinology*, 28(7), 10.1111/jne.12402. <https://doi.org/10.1111/jne.12402>

Roved, J., Westerdahl, H., & Hasselquist, D. (2017). Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones and behavior*, 88, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.017>

Ruiz-Romero, Alfonso, Quijano-Castro, Félix O., López-Romero, Ricardo, Chavarría-Arriaga, Xiaomei, Torres, Michelle, & Salcedo, Mauricio. (2022). Inmunidad y vacunas contra la COVID-19. Revisando las bases. *Gaceta médica de México*, 158(5), 327-333. Epub 18 de noviembre de 2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.22000092>

Roth GA, Picece VCTM, Ou BS, Luo W, Pulendran B, Appel EA. Designing spatial and temporal control of vaccine responses. *Nat Rev Mater*. 2021;1-22 <https://www.nature.com/articles/s41578-021-00372-2>

Roved, J., Westerdahl, H., & Hasselquist, D. (2017). Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones and behavior*, 88, 95–105.

<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.017>

Saei Ghare Naz, M., Rostami Dovom, M., & Ramezani Tehrani, F. (2020). The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *International journal of endocrinology and metabolism*, 18(4), e106694. <https://doi.org/10.5812/ijem.106694>

Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M.P., Fini, M. (2020). Body localization of ACE-2: on the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*. 7:594495.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594495>

Salem, M. L. (2004). Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 3(1), 97–104.

<https://doi.org/10.2174/1568010043483944>

Salle, V. (2021). Coronavirus-induced autoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 226, 108694. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108694>

Sánchez-Ramón S; Butnaru D (2013). Modelos de reconocimiento inmunológico: tolerancia e inmunidad en el marco de la evolución del conocimiento científico. *Inmunología. Vol. 32. Núm. 4. Páginas 121-156 (octubre - diciembre 2013)*.

DOI: [10.1016/j.inmuno.2013.09.001](https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2013.09.001)

Schoenbaum, E. E., Hartel, D., Lo, Y., Howard, A. A., Floris-Moore, M., Arnsten, J. H., & Santoro, N. (2005). HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(10), 1517–1524. <https://doi.org/10.1086/497270>

Scholkmann, F., & May, C. A. (2023). COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathology, research and practice*, 246, 154497. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154497>

Sciarra, F., Campolo, F., Franceschini, E., Carlomagno, F., & Venneri, M. A. (2023). Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6302. <https://doi.org/10.3390/ijms24076302>

Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

Seeland, U., Coluzzi, F., Simmaco, M., Mura, C., Bourne, P.E., Heiland, M., et al. (2020). Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* (2020) 18(1):369. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z>

Shah, D. P., Thaweethai, T., Karlson, E. W., Bonilla, H., Horne, B. D., Mullington, J. M., Wisnivesky, J. P., Hornig, M., Shinnick, D. J., Klein, J. D., Erdmann, N. B., Brosnahan, S. B., Lee-Iannotti, J. K., Metz, T. D., Maughan, C., Ofotokun, I., Reeder, H. T., Stiles, L. E., Shaukat, A., Hess, R., ... RECOVER Consortium (2025). Sex Differences in Long COVID. *JAMA network open*, 8(1), e2455430. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.55430>

Shah S. B. (2021). COVID-19 and Progesterone: Part 2. Unraveling High Severity, Immunity Patterns, Immunity grading, Progesterone and its potential clinical use. *Endocrine and metabolic science*, 5, 100110. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100110>

Sharp, G. C., Fraser, A., Sawyer, G., Kountourides, G., Easey, K. E., Ford, G., Olszewska, Z., Howe, L. D., Lawlor, D. A., Alvergne, A., & Maybin, J. A. (2022). The COVID-19

pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *International journal of epidemiology*, 51(3), 691–700. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>

Shepherd, R., Cheung, A. S., Pang, K., Saffery, R., & Novakovic, B. (2021). Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Frontiers in immunology*, 11, 604000. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000>

Shingu T, Uchida T, Nishi M, et al. Menstrual abnormalities after hepatitis B vaccine. *Kurume Med J*. 1982; 29: 123–125.

Silva, A. B. P., Carreiró, F., Ramos, F., & Sanches-Silva, A. (2023). The role of endocrine disruptors in female infertility. *Molecular biology reports*, 50(8), 7069–7088. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08583-2>

Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 16(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>

Song, S., Choi, H., Pang, Y., Kim, O., & Park, H. Y. (2022). Factors associated with regularity and length of menstrual cycle: Korea Nurses' Health Study. *BMC women's health*, 22(1), 361. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01947-z>

St Clair, L. A., Chaulagain, S., Klein, S. L., Benn, C. S., & Flanagan, K. L. (2023). Sex-Differential and Non-specific Effects of Vaccines Over the Life Course. *Current topics in microbiology and immunology*, 441, 225–251. https://doi.org/10.1007/978-3-031-35139-6_9

Stachenfeld N. S. (2018). Including women in research. It's necessary, and really not so hard to do. *Experimental physiology*, 103(10), 1296–1297. <https://doi.org/10.1113/EP087261>

Stróż, S., Kosiorek, P., & Stasiak-Barmuta, A. (2024). The COVID-19 inflammation and high mortality mechanism trigger. *Immunogenetics*, 76(1), 15–25.

<https://doi.org/10.1007/s00251-023-01326-4>

Sualeh, M., Uddin, M. R., Junaid, N., Khan, M., Pario, A., & Ain, Q. (2022). Impact of COVID-19 Vaccination on Menstrual Cycle: A Cross-Sectional Study From Karachi, Pakistan. *Cureus*, 14(8), e28630. <https://doi.org/10.7759/cureus.28630>

Suba, Z. (2020). Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *J Pharm Sci*. 23(1):75–85. <https://doi.org/10.18433/jpps31069>

Sun, Y. F., Zhang, J., Xu, Y. M., Cao, Z. Y., Wang, Y. Z., Hao, G. M., & Gao, B. L. (2020). High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 11, 592495. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.592495>

Suzuki, S., & Hosono, A. (2018). No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*, 5, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002>

Sweet, M.G., Schmidt-Dalton, T.A., Weiss, P.M., Madsen, K.P. (2012). Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician*. 85(1):35–43.

Taga, A, Lauria, G. (2022). COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *J Peripher Nerv Syst*. 27 (1):4–30. <https://doi.org/10.1111/jns.12482>

Taşkaldıran, I., Vuraloğlu, E., Bozkuş, Y., Turhan İyidir, Ö., Nar, A., & Başçıl Tütüncü, N. (2022). Menstrual Changes after COVID-19 Infection and COVID-19 Vaccination. *International journal of clinical practice*, 2022, 3199758. <https://doi.org/10.1155/2022/3199758>

Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., & Carmeliet, P. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature reviews. Immunology*, 20(7), 389–391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>

Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>

Toche, Paola. Unidad de Inmunología. Departamento de Medicina Interna. Clínica las Condes. Revista Médica Clínica Las Condes. Vol. 23. Núm. 4. Páginas 446-457 (julio 2012) DOI: [10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)

Toffoletto, S., Lanzenberger, R., Gingnell, M., Sundström-Poromaa, I., & Comasco, E. (2014). Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 28–52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>

Traish, A., Bolanos, J., Nair, S., Saad, F., & Morgentaler, A. (2018). Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *Journal of clinical medicine*, 7(12), 549. <https://doi.org/10.3390/jcm7120549>

Trogstad L, Laake I, Robertson AH, et al. “Increased incidence of menstrual changes among young women after coronavirus vaccination” (Norwegian Institute of Public

Health, 2021; www.fhi.no/en/studies/ungvoksen/increased-incidence-of-menstrual-changes-among-young-women/).

Trogstad, L., Laake, I., Robertson, A. H., Mjaaland, S., Caspersen, I. H., Juvet, L. K., Magnus, P., Blix, K., & Feiring, B. (2023). Heavy bleeding and other menstrual disturbances in young women after COVID-19 vaccination. *Vaccine*, *41*(36), 5271–5282. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.088>

Tsilioni, I., & Theoharides, T. C. (2023). Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein and Its Receptor Binding Domain Stimulate Release of Different Pro-Inflammatory Mediators via Activation of Distinct Receptors on Human Microglia Cells. *Molecular neurobiology*, *60*(11), 6704–6714. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03493-7>

Tsumiyama, K., Miyazaki, Y., & Shiozawa, S. (2009). Self-organized criticality theory of autoimmunity. *PloS one*, *4*(12), e8382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008382>

Van der Molen, R. G., Schutten, J. H., van Cranenbroek, B., ter Meer, M., Donckers, J., Scholten, R. R., van der Heijden, O. W., Spaanderman, M. E., & Joosten, I. (2014). Menstrual blood closely resembles the uterine immune micro-environment and is clearly distinct from peripheral blood. *Human reproduction (Oxford, England)*, *29*(2), 303–314. <https://doi.org/10.1093/humrep/det398>

Vannuccini Silvia, Varsha Jain, Hilary Critchley, Felice Petraglia. (2022). From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertility and Sterility*, Volume 118, Issue 4, 2022, Pages 625-636, ISSN 0015-0282 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.021>

Vetter, V., Denizer, G., Friedland, LR, Krishnan, J. y Shapiro, M. (2017). Entender las vacunas modernas: lo que necesita saber. *Annals of Medicine* , *50* (2), 110–120. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1407035>

Viselli, S. M., Stanziale, S., Shults, K., Kovacs, W. J., & Olsen, N. J. (1995). Castration alters peripheral immune function in normal male mice. *Immunology*, *84*(2), 337–342.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1415104/>

Wang, S., Mortazavi, J., Hart, J. E., Hankins, J. A., Katuska, L. M., Farland, L. V., Gaskins, A. J., Wang, Y. X., Tamimi, R. M., Terry, K. L., Rich-Edwards, J. W., Missmer, S. A., & Chavarro, J. E. (2022). A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics. *American journal of obstetrics and gynecology*, *227*(5), 739.e1–739.e11.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.003>

Weber, M. T., Maki, P. M., & McDermott, M. P. (2014). Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *142*, 90–98.

<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>

Wilkinson, N. M., Chen, H. C., Lechner, M. G., & Su, M. A. (2022). Sex Differences in Immunity. *Annual review of immunology*, *40*, 75–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125133>

<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125133>

Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., Harrison, D., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, *584*(7821), 430–436.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

World Health Organization (WHO), “The Sustainable Development Goals Report 2022” (2021, <https://unstats.un.org/sdgs/report/2022/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2022.pdf>).

Xing, E., Billi, A. C., & Gudjonsson, J. E. (2022). Sex Bias and Autoimmune Diseases. *The Journal of investigative dermatology*, *142*(3 Pt B), 857–866. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.06.008>

Yang, X., Gilman-Sachs, A., & Kwak-Kim, J. (2019). Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle. *Journal of reproductive immunology*, *133*, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.04.001>

Zamponi, V., Vojinovic, T., Migliaccio, S., Defeudis, G., & Cinti, F. (2024). The interlink between thyroid autoimmunity and type 1 diabetes and the impact on male and female fertility. *Hormones (Athens, Greece)*, *23*(3), 429–437. <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00563-w>

Zefferino, R., Di Gioia, S., & Conese, M. (2021). Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and behavior*, *11*(2), e01960. <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>

Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., & Gao, Y. D. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical reviews in allergy & immunology*, *64*(1), 90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

Zwahlen, M., & Stute, P. (2024). Impact of progesterone on the immune system in women: a systematic literature review. *Archives of gynecology and obstetrics*, *309*(1), 37–46. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06996-9>

VII. ANEXOS



Impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual

Este es un breve cuestionario con el que se pretende recoger evidencia científica para estudiar el posible impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual, derivado tanto de la infección por SARS-CoV-2, como de la vacunación.

Por favor, lee detenidamente las preguntas antes de contestar. Te recordamos que este cuestionario es anónimo y que el equipo investigador no podrá vincular el mismo a tu identidad, por lo puedes sentirte totalmente libre para contestar. En cualquier caso, se aplicará la normativa vigente en protección de datos de carácter personal.

* Obligatoria

Ciclo menstrual

En esta sección, te hacemos una serie de preguntas sobre las características generales de tu ciclo menstrual

1. Tu ciclo menstrual se caracteriza por ser... *

- Regular (duración entre 28-30 días y de carácter predecible)
- Irregular u ocasional (no predecible)
- Rara vez menstruó / No menstruó en este momento

2. Por lo general, ¿cuál es la duración de tu ciclo menstrual completo (por ej. 28 días)? *

3. Por lo general, ¿cuántos días dura tu periodo (sangrado)? *

- 1-3 días
- 3-5 días
- > 5 días
- Otros

4. Normalmente, dirías que tu sangrado es... *

- Ligero
- Moderado
- Abundante

5. Selecciona uno de los motivos por los que rara vez menstruas o no menstruas en este momento *

- Uso de anticonceptivos reversibles (DIU...)
- Soy perimenopáusica
- Soy postmenopáusica
- He sido sometida a una histerectomía (extracción del útero)
- Estoy amamantando
- Otras (por ejemplo, por síndrome del ovario poliquístico)

6. En este apartado, puedes compartir otros detalles de tu ciclo menstrual (experiencias que te hagan predecir el ciclo, sentimientos/sensaciones (dolor, irritabilidad u otros síntomas) asociadas a las distintas fases...)

COVID-19 y ciclo menstrual

En esta sección, te hacemos una serie de preguntas sobre posibles alteraciones en tu ciclo menstrual tras pasar la enfermedad COVID-19

7. ¿Has sido diagnosticada de COVID-19 (mediante prueba PCR positiva)? *

Sí

No

8. ¿Has sido diagnosticada de COVID-19 (mediante prueba PCR positiva)? *

Sí

No

9. ¿Has sido diagnosticada de COVID-19 (mediante prueba PCR positiva)? *

Sí

No

10. ¿En qué fecha recibiste el diagnóstico de COVID-19? *

11. ¿Necesitaste hospitalización debido a la enfermedad COVID-19? *

Sí, estuve ingresada en planta

Si, estuve ingresada en la UCI

No

12. Una vez superada la COVID-19 y, en comparación con tu ciclo menstrual habitual, notaste que... *

Mi ciclo menstrual se acortó

Mi ciclo menstrual se alargó

Tuve episodios de sangrado eventuales (fuera de la fase de menstruación)

Me vino el periodo, cuando yo no menstruaba (soy menopáusica, lactante, etc.)

Ninguna de las anteriores

13. Tras la infección, la duración de tu periodo fue: *

- Más corta de lo habitual
- Igual
- Más larga de lo habitual
- No procede (soy menopáusica, lactante, etc.)

14. Y el flujo de tu periodo fue: *

- Más ligero de lo habitual
- Igual
- Más abundante de lo habitual

15. Después de la infección, ¿cuándo comenzaste a menstruar (o tuviste sangrado anormal, en el caso de ser menopáusica, lactante, etc.?) *

- Estaba menstruando cuando me contagié
- A los 1-3 días
- A los 4-7 días
- A los 8-14 días
- A los +14 días
- No tuve sangrado (soy menopáusica, lactante, etc.)

16. Respecto a la pregunta anterior, ¿esperabas menstruar en esa fecha? *

- Si
- No
- No procede (soy menopáusica, lactante, etc.)

17. Tras la infección, ¿has notado cambios en alguno de los siguientes síntomas premenstruales? (marcar según corresponda): *

- Dolor
- Hinchazón
- Retención de líquidos
- Sed
- Apetito
- Otros
- No, ningún cambio

18. Estas posibles alteraciones, ¿se mantuvieron mucho en el tiempo? *

- No, sólo las noté en el siguiente mes a partir del contagio
- Menos de 3 meses a partir del contagio
- Entre 3-6 meses a partir del contagio
- Entre 6-12 meses a partir del contagio
- Todavía duran hoy
- Ninguna de las anteriores

19. En este apartado, puedes compartir otros detalles sobre posibles alteraciones en tu ciclo menstrual que consideres relevantes (por ejemplo, síntomas que no hubieras experimentado con anterioridad a la enfermedad COVID-19)

Vacunación COVID-19 y ciclo menstrual

En esta sección, te hacemos una serie de preguntas sobre posibles alteraciones en tu ciclo menstrual tras la vacunación frente al virus SARS-CoV-2

20. ¿Has recibido la 1ª DOSIS de la vacuna? *

- Sí
- No me he vacunado

21. ¿Cuándo recibiste la 1ª DOSIS? *

22. ¿Qué vacuna recibiste en la 1ª DOSIS? *

- Pfizer-BioNtech
- Moderna
- Oxford-Astrazeneca
- Otra

23. Después de la 1ª DOSIS: *

- Tuve episodios de manchado eventuales
- Tuve un tipo de manchado diferente
- Sentí dolor en las mamas
- Tuve sofocos ocasionales
- Tuve síntomas premenstruales (calambres, hinchazón, irritabilidad...)
- Tuve un sangrado anormal (soy menopáusica, lactante, etc.)
- Ninguna de las anteriores

24. Después de la 1ª DOSIS, la duración de mi periodo fue: *

- Más corta de lo habitual
- Igual
- Más larga de lo habitual
- No procede (soy menopáusica, lactante, etc.)

25. Y el flujo del periodo fue: *

- Más ligero de lo habitual
- Igual
- Más abundante de lo habitual

26. Después de la 1ª DOSIS, ¿cuándo comenzaste a menstruar? (o tuviste sangrado anormal, en el caso de ser menopáusica, lactante, etc.?) *

- Estaba menstruando cuando me vacuné
- A los 1-3 días
- A los 4-7 días
- A los 8-14 días
- A los +14 días
- No tuve sangrado (soy menopáusica, lactante, etc.)

27. Respecto a la pregunta anterior, ¿esperabas menstruar en esa fecha? *

- Si
- No
- No procede (soy menopáusica, lactante, etc.)

28. Estas posibles alteraciones, ¿se mantuvieron mucho en el tiempo? *

- No, sólo las noté en el siguiente mes a partir de la 1ª DOSIS
- Menos de 3 meses a partir de la 1ª DOSIS
- Entre 3-6 meses a partir de la 1ª DOSIS
- Entre 6-12 meses a partir de la 1ª DOSIS
- Todavía duran hoy
- Ninguna de las anteriores

29. En este apartado, puedes compartir otros detalles sobre posibles alteraciones en tu ciclo menstrual que consideres relevantes (por ejemplo, síntomas que no hubieras experimentado con anterioridad a recibir la **1ª DOSIS**)

30. ¿Experimentaste algún efecto secundario con la 1ª DOSIS? *

- No
- Dolor de brazo
- Cansancio
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Bultos en la mama
- Ganglios inflamados (axila, clavícula...)
- Otros

31. ¿Has recibido la 2ª DOSIS de la vacuna? *

- Sí
- No

32. ¿Cuándo recibiste la 2ª DOSIS? *

33. ¿Qué vacuna recibiste en la 2ª DOSIS? *

- Pfizer-BioNtech
- Moderna
- Oxford-Astrazeneca
- Otra

34. Después de la 2ª DOSIS: *

- Tuve episodios de manchado eventuales
- Tuve un tipo de manchado diferente
- Sentí dolor en las mamas
- Tuve sofocos ocasionales
- Tuve síntomas premenstruales (calambres, hinchazón, irritabilidad...)
- Tuve un sangrado anormal (por menopausia, lactancia, etc.)
- Ninguna de las anteriores

35. Después de la 2ª DOSIS, la duración de mi periodo fue: *

- Más corta de lo habitual
- Igual
- Más larga de lo habitual
- No procede (soy menopáusica, lactante, etc.)

36. Y el flujo del periodo fue: *

- Más ligero de lo habitual
- Igual
- Más abundante de lo habitual

37. Después de la 2ª DOSIS, ¿cuándo comenzaste a menstruar? (o tuviste sangrado anormal, en el caso de ser menopáusica, lactante, etc.?) *

- Estaba menstruando cuando me vacuné
- A los 1-3 días
- A los 4-7 días
- A los 8-14 días
- A los +14 días
- No tuve sangrado (soy menopáusica, lactante, etc.)

38. Respecto a la pregunta anterior, ¿esperabas menstruar en esa fecha? *

- Si
- No
- No procede (soy menopáusica, lactante, etc.)

39. Estas posibles alteraciones, ¿se mantuvieron mucho en el tiempo? *

- No, sólo las noté en el siguiente mes a partir de la 2ª DOSIS
- Menos de 3 meses a partir de la 2ª DOSIS
- Entre 3-6 meses a partir de la 2ª DOSIS
- Entre 6-12 meses a partir de la 2ª DOSIS
- Todavía duran hoy
- Ninguna de las anteriores

40. En este apartado, puedes compartir otros detalles sobre posibles alteraciones en tu ciclo menstrual que consideres relevantes (por ejemplo, síntomas que no hubieras experimentado con anterioridad a recibir la **2ª DOSIS**)

41. ¿Experimentaste algún efecto secundario con la 2ª DOSIS? *

- No
- Dolor de brazo
- Cansancio
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Bulto en la mama
- Ganglios inflamados (axila, clavícula, etc.)
- Otro

Antecedentes Reproductivos y Hormonales

42. Indica la edad (en años) de tu primera menstruación *

43. ¿Utilizas alguno de los siguientes anticonceptivos? Elige uno, según corresponda: *

- Anticonceptivo hormonal (píldora, anillo, implante...)
- Dispositivo intrauterino (DIU no hormonal)
- No, ninguno

44. ¿Hace cuánto tiempo (meses o años) que lo utilizas? *

45. ¿Has estado embarazada? *

- Sí
- No

46. ¿Cuántas veces has estado embarazada? *

47. ¿Cuántos/as hijos/as tienes? *

Historial médico relevante adicional

48. ¿Alguna vez te han diagnosticado...? *

- Sangrado menstrual abundante
- Sangrado uterino anormal
- Menorragia
- Endometriosis
- Adenomiosis
- Fibromas
- Síndrome de ovario poliquístico
- Otra condición
- Ninguna de las anteriores

49. ¿Te han diagnosticado alguna vez una enfermedad autoinmune? *

- Sí
- No

50. Indicar a continuación la enfermedad autoinmune diagnosticada *

51. ¿Alguna vez te han diagnosticado alergia o asma? *

- Sí
- No

52. En este apartado, puedes compartir otra información médica de interés (por ejemplo, otras enfermedades diagnosticadas).

Datos demográficos y otros

53. Edad *

54. ¿Cuál es tu peso (kg)? Ejemplo de respuesta: 63. *

55. ¿Y tu talla (cm)? Ejemplo de respuesta: 170. *

56. ¿Dónde vives actualmente? (indicar localidad y Comunidad Autónoma si vives en España, o país si resides en el extranjero) *

¡Gracias por colaborar!

Con la ayuda de mujeres como tú, esperamos aportar más conocimiento científico sobre el impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual.

57. En el caso de necesitar información adicional, ¿podríamos contactar contigo? *

Sí

No

58. Antes de darnos tu contacto, por favor, lee detenidamente la información contenida en este apartado y asegúrate de entender nuestro proyecto de investigación:

El **objetivo principal** de este proyecto es comprender el impacto sobre el ciclo menstrual que puede haber tenido la COVID-19, derivado tanto de la infección como de la vacunación en mujeres. Tu participación implica completar una encuesta segura *online* (tiempo aproximado de 15-20 minutos). Los riesgos relacionados con esta investigación incluyen la posibilidad de sentirte incómoda al responder algunas preguntas sobre tu salud. Los beneficios incluyen poder compartir tus experiencias y contribuir al conocimiento actual sobre la COVID-19 y la salud femenina.

CUMPLIMIENTO DEL DEBER DE INFORMAR

Nombre del tratamiento: Impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual.

Responsable del tratamiento de datos: Universidad de Extremadura.

Delegado de protección de datos: dpd@unex.es

Fines del tratamiento a que se destinan los datos personales: Aportar más conocimiento científico sobre el impacto de la pandemia COVID-19 en el ciclo menstrual.

Base jurídica del tratamiento: Consentimiento de las personas encuestadas.

Destinatarios o categorías de destinatarios de los datos personales: No se comunicarán datos personales. Se trabajará con datos seudonimizados.

Información sobre cómo proceder para el ejercicio de derechos (Acceso, Rectificación, Supresión, oposición, portabilidad y limitación): Se enviará correo electrónico a ccarom@unex.es. Se incluye el derecho a retirar el consentimiento en cualquier momento.

El plazo durante el cual se conservarán los datos personales: Los datos personales se borrarán en el plazo de 1 mes a contar desde el final del proceso, el resto de datos anonimizados se guardarán para fines estadísticos (art. 89).

Transferencias de datos personales a un tercer país: No se van a realizar

Derecho a presentar una reclamación ante una autoridad de control: Ante la Agencia de Protección de datos. www.aepd.es

Existencia de decisiones automatizadas o elaboración de perfiles: No

Tratamientos ulteriores de los datos que son compatibles con los fines actuales: Tras destruir los datos personales identificativos, el resto de datos, anonimizados, se guardarán para fines estadísticos y serán destruidos cuando ya no sean útiles. *

Si estás de acuerdo en participar en este estudio, marca la siguiente casilla. De este modo, reconoces haber sido informada de las características del proyecto, de sus requisitos y sus riesgos y que aceptas libremente participar en él.

Consiento libremente el tratamiento de mis datos personales para este estudio científico

59. Correo electrónico *

Tus datos personales y la información recogida en esta encuesta no será compartida con nadie. En el caso de que el estudio sea publicado, los datos serán anonimizados y presentados de forma global junto con el de otras mujeres, sin que se puede identificar tu participación en el mismo. Por otro lado, quisiéramos recordarte que, como participante voluntaria de este estudio, tienes derecho a retirar tu consentimiento en cualquier momento escribiendo a ccarom@unex.es. En el momento en que se reciba la solicitud de retirada del consentimiento se procederá, sin dilación indebida, a anular la encuesta de todos y cada uno de los ficheros en los que ésta se encuentre, comunicándose posteriormente dicha eliminación.

