

Investigación original

Asociación entre la duración del ciclo menstrual y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) Vacunación

Una cohorte de EE. UU.

Alison Edelman, MD, MPH, Emily R. Boniface, MPH, Eleonora Benhar, PhD, Leo Han, MD, MPH, Kristen A. Matteson, MD, MPH, Carlotta Favaro, PhD, Jack T. Pearson, PhD y Blair G. Darney, MPH

OBJETIVO: Evaluar si la vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está asociada con cambios en el ciclo o la duración de la menstruación en quienes reciben la vacunación en comparación con una cohorte no vacunada.

MÉTODOS: Analizamos los datos del ciclo menstrual rastreados prospectivamente utilizando la aplicación "Ciclos naturales". Se incluyeron residentes de EE. UU. de 18 a 45 años con ciclos de duración normal (24 a 38 días) durante tres ciclos consecutivos antes de la primera dosis de la vacuna seguidos de ciclos de dosis de la vacuna (ciclos 4 a 6) o, si no estaban vacunados, seis ciclos durante un período de tiempo similar. Calculamos el cambio promedio dentro del individuo en el ciclo y la duración de la menstruación (tres ciclos previos a la vacuna frente a ciclos de primera y segunda dosis en la cohorte vacunada, y los tres primeros ciclos frente a los ciclos cuatro y cinco en la cohorte no vacunada). Utilizamos modelos de efectos mixtos para estimar la diferencia ajustada en el cambio del ciclo y la menstruación

longitud entre las cohortes vacunadas y no vacunadas.

RESULTADOS: Incluimos 3.959 personas (vacunadas 2.403; no vacunadas 1.556). La mayor parte de la cohorte vacunada recibió la vacuna Pfizer-BioNTech (55%) (Moderna 35%, Johnson & Johnson/Janssen 7%). En general, la vacuna contra la COVID-19 se asoció con un cambio de menos de 1 día en la duración del ciclo para ambos ciclos de dosis de vacuna en comparación con los ciclos previos a la vacuna (aumento de 0,71 días en la primera dosis, IC 98,75 % 0,47–0,94; segunda dosis 0,91, 98,75 % IC 0,63–1,19); las personas no vacunadas no observaron cambios significativos en comparación con los tres ciclos de referencia (ciclo cuatro 0,07, IC del 98,75 %: 20,22 a 0,35; ciclo cinco, 0,12, IC del 98,75 %: 20,15 a 0,39). En modelos ajustados, la diferencia en el cambio en la duración del ciclo entre las cohortes vacunadas y no vacunadas fue de menos de 1 día para ambas dosis (diferencia en el cambio: primera dosis 0,64 días, 98,75 % IC 0,37–0,91; segunda dosis 0,64 días, 98,75 % IC 0,37–0,91).

Del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Oregon Health & Science University, Portland, Oregón; Natural Cycles USA Corp. Nueva York, Nueva York; el Departamento de Obstetricia y Ginecología, Women & Infants Hospital, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; Universidad de Salud y Ciencias de Oregón-Universidad Estatal de Portland, Escuela de Salud Pública, Portland, Oregón; y el Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Cuernavaca, Morelos, México.

La investigación informada en esta publicación fue financiada por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) y la Oficina de Investigación sobre la Salud de la Mujer de los NIH (NIH NICHD089957 Suplemento).

Cada autor ha confirmado el cumplimiento de los requisitos de autoría de la revista.

Autor para correspondencia: Alison Edelman, MD, MPH, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Salud y Ciencias de Oregón, Universidad, Portland, OR; correo electrónico: edelmana@ohsu.edu.

Divulgación de información financiera

Alison Edelman informa sobre los honorarios y el reembolso de viajes del ACOG, la OMS y Gynuity por las actividades del comité y los honorarios para la revisión por pares del

Instituto Karolinska. Alison Edelman recibe regalías de UpToDate, Inc. Oregon Health & Science University (OHSU) recibe fondos para investigación de la Fundación OHSU, Merck, HRA Pharma y NIH, de los cuales Alison Edelman es la investigadora principal. Blair G. Darney informa sobre los honorarios y el reembolso de viajes de ACOG y SFP para las actividades de la junta, el comité y la tutoría. OHSU recibe fondos para investigación de Merck/Organon y OPA/DHHS, de los cuales Blair G. Darney es el investigador principal. OHSU recibe fondos para investigación de la fundación OHSU, la Fundación Bill y Melinda Gates, ABOG, ASRM y los NIH, de los cuales Leo Han es el investigador principal. Eleonora Benhar, Carlotta Favaro y Jack T. Pearson son empleados de Natural Cycles. kristen a. Matteson informa los honorarios y el reembolso de viajes de ABOG y el reembolso de viajes de ACOG. Women & Infants Hospital recibió fondos de Myovant para el trabajo de consultoría realizado por Kristen A. Matteson sobre medidas de resultados para el sangrado menstrual abundante. Emily R. Boniface no informó ningún posible conflicto de intereses. © 2022 El(los) autor(es). Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. Este

es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), donde está permitido descargar, compartir, remezclar, transformar y construir el trabajo siempre que se cite debidamente. El trabajo no puede ser utilizado comercialmente sin el permiso de la revista.

ISSN: 0029-7844/22

IC 0,27-1,01; segunda dosis 0,79 días, IC 98,75% 0,40-1,18). El cambio en la duración de la menstruación no se asoció con la vacunación.

CONCLUSIÓN: La vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está asociada con un pequeño cambio en la duración del ciclo, pero no en la duración de la menstruación. (Obstet Gynecol 2022; 00: 1-9)
DOI: 10.1097/AOG.0000000000004695

Inquietudes sobre una posible asociación entre la vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y los ciclos menstruales anormales pueden generar dudas sobre la vacunación. Desafortunadamente, los ensayos clínicos de las vacunas COVID-19 actuales no recopilaban los resultados del ciclo menstrual después de la vacuna.¹⁻⁴ VAERS (Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas) no recopila activamente información sobre los ciclos menstruales y, para mayo de 2021, solo una pequeña cantidad de (menos de 200) habían autoinformado un problema relacionado con la menstruación a VAERS.⁵ Los informes de las redes sociales sugieren que las perturbaciones son mucho más comunes, pero que estas alteraciones parecen ser temporales.^{6,7} La falta de evidencia prospectiva a nivel de la población sobre la relación entre la vacunación contra el COVID-19 y los ciclos menstruales limita nuestra capacidad para abordar suficientemente estas preocupaciones y asesorar a las personas que menstrúan sobre qué esperar de la vacunación. .

El ciclo menstrual es un signo manifiesto de salud y fertilidad. Las características menstruales no son estáticas y existen variaciones de un mes a otro a lo largo de la vida de una persona.⁸⁻¹⁰ La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia clasifica como normal una variación en la duración del ciclo si dura menos de 8 días. Las personas que menstrúan con regularidad también pueden experimentar perturbaciones de la ovulación esporádicas o inducidas por el estrés, lo que puede dar como resultado un ciclo omitido o un cambio temporal en la duración del ciclo.¹¹⁻¹⁴ Esta variabilidad normal puede percibirse como preocupante, especialmente junto con una nueva exposición como la vacunación contra el COVID-19.

Aquí, presentamos un análisis de los datos de seguimiento del ciclo menstrual recopilados prospectivamente de personas estadounidenses que utilizan la aplicación digital de concientización sobre la fertilidad aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. durante los ciclos menstruales cuando se reciben las dosis de la vacuna.

MÉTODOS

Realizamos un análisis de cohorte retrospectivo de los datos del ciclo menstrual que se recopilaron de forma prospectiva. Los datos del ciclo oscilaron entre octubre de 2020 y septiembre de 2021, con vacuna inicial contra el COVID-19

dosis administradas entre diciembre de 2020 y julio de 2021.

Las personas que usan la aplicación digital de conocimiento de la fertilidad Natural Cycles eligen voluntariamente realizar un seguimiento prospectivo de los datos fisiológicos relacionados con sus ciclos menstruales con fines de prevención o planificación del embarazo no hormonal y dan su consentimiento para el uso de sus datos no identificados para la investigación (el consentimiento se puede retirar si se desea). Se ha publicado una descripción detallada de las variables rastreadas por la aplicación en otra parte.¹⁰ Incluimos residentes de EE. UU. de 18 a 45 años que tenían al menos tres ciclos después del embarazo o después del uso de anticonceptivos hormonales. Las personas incluidas tenían ciclos menstruales normales antes de la vacunación (promedio de 24 a 38 días).⁸ Cada persona contribuyó con seis ciclos consecutivos de datos. Para aquellos que recibieron una vacuna contra el COVID-19, incluimos tres ciclos previos a la vacunación y tres después de la primera dosis de la vacuna, incluido el ciclo de vacunación. Incluimos seis ciclos consecutivos para aquellos que permanecieron sin vacunarse. Los tipos de vacunas incluidos fueron Pfizer BioNTech (Pfizer), Moderna, Johnson & Johnson/Janssen [J&J/Janssen] y las no especificadas. Excluimos a las personas menopáusicas y a las que recibieron la vacuna Oxford/AstraZeneca para centrarnos en la vacuna aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. y disponible en los EE. UU. vacunas.

La exposición principal fue el estado de vacunación contra el COVID-19 según lo informado por las personas que utilizan la aplicación Natural Cycles. Impulsados por los mensajes de la aplicación de Natural Cycles, las personas registraron sus fechas de vacunación o confirmaron su estado de no vacunado. Las personas sin información de vacunación confirmada no se incluyeron en los datos.

colocar.

Nuestro resultado primario fue el cambio dentro del individuo en la duración del ciclo (en días) desde el promedio de prevacunación de tres ciclos hasta el ciclo de vacunación inicial. Para las personas vacunadas, el ciclo cuatro fue el primer ciclo de dosis de vacuna; el ciclo de la segunda dosis varió según el momento en que se produjo la segunda dosis de la vacuna (ciclo cuatro, cinco o seis). Para la cohorte no vacunada, designamos el ciclo cuatro como el ciclo artificial de primera dosis de vacuna y el ciclo cinco como el ciclo artificial de segunda dosis; los ciclos uno, dos y tres se consideraron equivalentes a los ciclos previos a la vacunación. Los resultados secundarios fueron el mismo cambio individual en la duración del ciclo para el segundo ciclo de vacunación y los cambios correspondientes en la duración de la menstruación para el primer y segundo ciclo de dosis de vacuna. También examinamos la proporción de individuos participantes que experimentaron un cambio clínicamente significativo en la duración del ciclo (8 días o más).

Se recopiló información sociodemográfica adicional para caracterizar aún más la cohorte. Cabe destacar que las personas que utilizan la aplicación Natural Cycles deben registrar solo su edad; el registro de otra información sociodemográfica es voluntario. La ausencia no se podía ignorar y se incluyó como una categoría en los análisis. Clasificamos la edad al comienzo del primer ciclo como 18–24, 25–29, 30–34, 35–39 o 40–45 años.

La raza y el origen étnico se informaron como asiático, negro, hispano, del Medio Oriente o del norte de África, nativo de Hawái o de las islas del Pacífico, o blanco, que colapsamos en una variable binaria para modelar debido a los tamaños de muestra pequeños para algunos grupos. Clasificamos el estado de residencia en regiones del censo: noreste, medio oeste, sur u oeste. Las características adicionales incluyeron paridad (nulípara frente a nulípara), índice de masa corporal (IMC [calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado]: bajo peso o peso normal, sobrepeso u obesidad), educación (al menos un título universitario de 4 años o no), y el estado de la relación (en una relación estable o no).

Tuvimos un poder de más del 99 % para detectar una diferencia de 1 día sin ajustar en el cambio de la duración del ciclo o una diferencia de 0,5 días en el cambio de la duración de la menstruación según el estado de vacunación, a un nivel de significación de 0,0125 (IC del 98,75 %), para tener en cuenta las comparaciones múltiples entre los cuatro resultados principales: ciclo y duración de la menstruación para el primer y segundo ciclo de dosificación.

La Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Ciencias y Salud de Oregón aprobó el protocolo. Los datos identificados se utilizaron en virtud de un acuerdo de uso de datos con Natural Cycles USA Corp (Nueva York, Nueva York) y del Comité de Ética Independiente de Reading (Reading, Reino Unido).

Comparamos los cambios dentro de cada individuo en el ciclo y la duración de la menstruación entre el promedio de los tres ciclos previos a la vacunación y los ciclos de vacunación de primera y segunda dosis, o con el ciclo cuatro y cinco para las participantes no vacunadas, utilizando pruebas t bilaterales. Creamos histogramas superpuestos al estado de vacunación para comparar las distribuciones de los cambios en la duración del ciclo y la menstruación y comparamos la proporción de individuos que experimentaron un cambio clínicamente significativo en la duración del ciclo (8 días o más) utilizando las pruebas χ^2 de Pearson. Se utilizaron modelos de efectos mixtos multivariantes longitudinales para todos los resultados y se representaron gráficamente las medias marginales ajustadas. Los modelos contenían intersecciones y pendientes aleatorias a nivel individual y un término de interacción entre el tiempo (antes y después de la vacunación) y el estado de vacunación para determinar el efecto de la vacunación, es decir, la diferencia ajustada en el cambio de ciclo y la duración de la menstruación entre los grupos de vacunación. . Todas las estimaciones fueron

ajustado por edad, raza y etnia, IMC, educación, paridad y estado civil. La región del censo no se asoció con ningún resultado, no actuó como factor de confusión y se excluyó de los modelos.

Como subanálisis, separamos a los individuos que recibieron ambas dosis de vacunas en un ciclo de aquellos que recibieron dosis en dos ciclos. Comparamos los cambios intraindividuales no ajustados en la duración del ciclo entre los tres ciclos previos a la vacunación y el ciclo de la vacuna (ambas dosis). También comparamos los cambios entre el ciclo seis y los tres ciclos previos a la vacunación por estado de vacunación para evaluar si persistieron los cambios observados en el ciclo de vacunación.

tiempo extraordinario.

Realizamos múltiples análisis de sensibilidad para confirmar la solidez de nuestros resultados. Primero, comparamos los cambios en el ciclo y la duración de la menstruación por marca de vacuna. En segundo lugar, excluimos a las personas con cualquier ciclo previo a la vacunación cuya duración absoluta del ciclo estaba fuera del rango de 24 a 38 días (579 personas).

En tercer lugar, excluimos a las personas que informaron síndrome de ovario poliquístico, trastorno de la tiroides o endometriosis (226 personas). En cuarto lugar, se excluyó a cualquier individuo que informara el uso de anticoncepción de emergencia durante al menos un ciclo de estudio (157 individuos). Finalmente, aunque los datos no cumplieron con la suposición aleatoria faltante requerida para las técnicas de imputación, utilizamos imputación múltiple con ponderación con puntajes de propensión de equilibrio de covariables y SE autoaplicados para confirmar que nuestros resultados no estaban sesgados por datos faltantes.15

RESULTADOS De 10.179 individuos elegibles, 3.959 que representan 23.754 ciclos cumplieron los criterios de inclusión (Fig. 1). La mayoría de las personas excluidas no habían seguido un número suficiente de ciclos durante el período de estudio (4744 personas). Excluimos a 304 personas con ciclos no consecutivos, 331 con una duración promedio del ciclo anterior a la vacunación fuera del rango de 24 a 38 días y personas que tenían menos de tres ciclos después del embarazo (n5109) o después del uso de anticonceptivos hormonales (n5713). También excluimos a un pequeño número de personas fuera del rango de edad del estudio (n53), que recibieron la vacuna Oxford/AstraZeneca (n514) o que estaban en la menopausia (n52).

La muestra final del estudio incluyó 2403 individuos vacunados y 1556 individuos no vacunados (Tabla 1). La cohorte vacunada era ligeramente mayor (34 % de 30 a 34 años frente a 24 % entre los no vacunados) y más probablemente nulípara (79 % frente a 69 %) y con educación universitaria (77 % frente a 60 %) en comparación con el grupo no vacunado. Los individuos vacunados también fueron

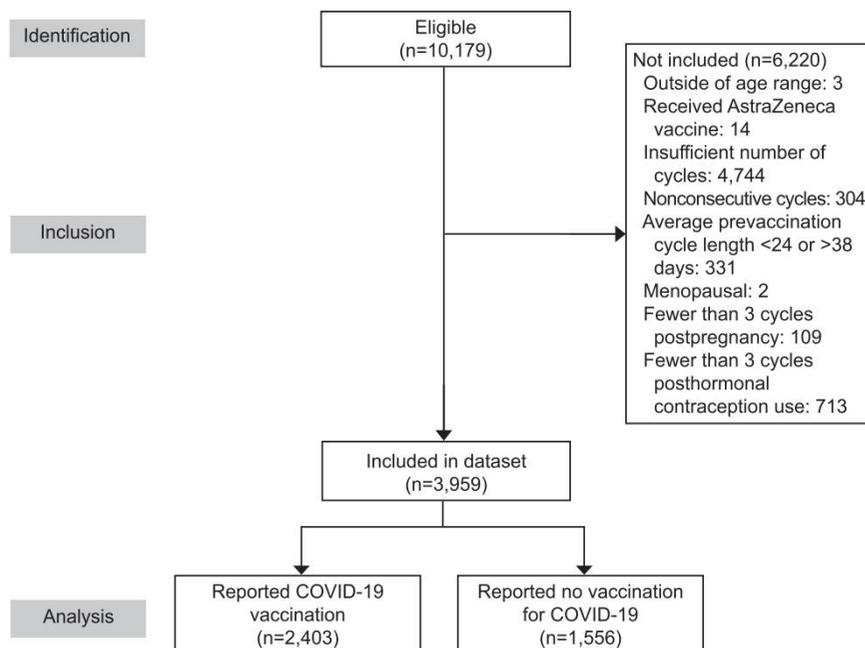


Fig. 1. Diagrama de flujo STROBE (Fortalecimiento de la elaboración de informes de estudios observacionales en epidemiología). COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019.

Edelman. Resultados de la vacuna COVID-19 y la salud menstrual. *Obstet Gynecol* 2022.

más propensos a identificarse como blancos (54 % frente a 47 %) y a vivir en las regiones del censo de EE. UU. del noreste (20 % frente a 13 %) o del oeste (37 % frente a 34 %). Más de la mitad de la cohorte vacunada recibió la vacuna Pfizer Covid-19 (55%) (Moderna 35%, J&J/Janssen 7%).

En general, la cohorte vacunada experimentó un aumento no ajustado de menos de 1 día en la duración de su ciclo menstrual durante el primer ciclo de vacunación en comparación con sus tres ciclos previos a la vacunación (Tabla 2, aumento de 0,71 días, IC del 98,75 %: 0,47–0,94); la cohorte no vacunada no tuvo cambios significativos en el ciclo cuatro en comparación con los primeros tres ciclos (aumento de 0,07 días, IC del 98,75 %: 0,22 a 0,35). Aunque estadísticamente significativos, los histogramas superpuestos muestran una distribución de cambios en la duración del ciclo en individuos vacunados que es aproximadamente equivalente a la de los individuos no vacunados (Fig. 2A, izquierda), y la proporción de individuos que experimentaron un cambio clínicamente significativo en la duración del ciclo de 8 días o más no difirió según el estado de vacunación (4,3 % para los no vacunados frente a 5,2 % para los vacunados, P5.181; datos no mostrados). Después de ajustar los factores de confusión, la diferencia en el cambio en la duración del ciclo según el estado de vacunación fue de 0,64 días (Fig. 2B, izquierda, Tabla 2, IC del 98,75 %: 0,27–1,01) (consulte el Apéndice 1, disponible en línea en <http://links.lww.com/AOG/C572>, para el modelo completo).

La mayoría de las personas vacunadas recibieron una segunda dosis de vacuna: 15 % en el ciclo cuatro, 63 % en el ciclo cinco y 2 % en el ciclo seis (datos no mostrados). Este grupo, que excluyó a las personas que recibieron el uno dosis de la vacuna J&J/Janssen (7%) o que no recibieron

una segunda dosis de las vacunas Pfizer o Moderna (13 %), experimentó un aumento medio no ajustado de 0,91 días en la duración del ciclo durante su segundo ciclo de vacunación (Fig. 2A, derecha, Tabla 2, IC del 98,75 % 0,63–1,19); los individuos no vacunados no tuvieron cambios significativos (aumento de 0,12 días, IC del 98,75 %: 0,15 a 0,39). Durante el segundo ciclo de vacunación, una proporción ligeramente mayor de participantes tuvo un cambio en la duración del ciclo de 8 días o más (4,6 % no vacunados frente a 6,5 % vacunados, P5,017), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa al nivel de significancia de 0,0125. Después de ajustar los factores de confusión, la diferencia en el cambio en la duración del ciclo para el segundo ciclo de vacunación por estado de vacunación fue de 0,79 días (Fig. 2B, derecha, Tabla 2, IC del 98,75 %: 0,40–1,18).

El aumento en la duración del ciclo tanto para el primer como para el segundo ciclo de vacuna parece deberse en gran medida a las 358 personas que recibieron ambas dosis de vacuna en un solo ciclo (ciclo cuatro). Este subgrupo experimentó un aumento de la duración media del ciclo sin ajustar de 2 días (Tabla 3, 2,38 días, IC del 98,75 %: 1,52–3,24), y el 10,6 % tuvo un aumento de la duración del ciclo de 8 días o más en comparación con el 4,3 % en la cohorte no vacunada (P, .001). Cuando estos individuos fueron eliminados del análisis, los aumentos no ajustados en la duración del ciclo para la primera y la segunda dosis en ciclos separados fueron más pequeños (Tabla 3) y no hubo diferencias significativas en la proporción de individuos con un cambio en la duración del ciclo de 8 días o más. más en comparación con los individuos no vacunados (datos no mostrados). En modelos ajustados, las personas que recibieron ambas dosis de vacunas dentro de un ciclo

Tabla 1. Características de los Participantes del Estudio (N53,959)

Característica	No vacunados (n51,556)	Vacunados (n52,403)	Total (N53,959)	PAGE
Edad				,001
(años)*				
18–24	376 (24,2)	239 (10,0)	615 (15,5)	
25–29	578 (37,2)	898 (37,4)	1.476 (37,3)	
30–34	374 (24,0)	817 (34,0)	1.191 (30,1)	
35–39	161 (10,4)	343 (14,3)	504 (12,7)	
40–45	67 (4,3)	106 (4,4)	173 (4,4)	
Raza y etnia Asiático				,001
Negro Hispano	6 (0,4)	42 (1,8)	48 (1,2)	
del Medio Oriente	70 (4,5)	100 (4,2)	170 (4,3)	
o África del Norte	64 (4,1)	142 (5,9)	206 (5,2)	
Nativo de Hawái o de las islas del	6 (0,4)	15 (0,6)	21 (0,5)	
Pacífico Sin datos	3 (0,2)	13 (0,5)	16 (0,4)	
EE. UU. Noreste Medio oeste Suroeste	677 (43,5)	783 (32,6)	1.460 (36,9)	
Sin datos	730 (46,9)	1.308 (54,4)	2.038 (51,5)	
datos Categoría de IMC† Bajo peso o peso normal				,001
Sobrepeso	207 (13,3)	481 (20,0)	688 (17,4)	
Obeso	302 (19,4)	372 (15,5)	674 (17,0)	
Sin datos	473 (30,4)	563 (23,4)	1.036 (26,2)	
Nivel de educación	521 (33,5)	899 (37,4)	1.420 (35,9)	
	53 (3,4)	88 (3,7)	141 (3,6)	
	1.080 (69,4)	1.903 (79,2)	2.983 (75,4)	,001
	263 (16,9)	245 (10,2)	508 (12,8)	
	213 (13,7)	255 (10,6)	468 (11,8)	
	679 (43,6)	1.116 (46,4)	1.795 (45,3)	,037
	177 (11,4)	310 (12,9)	487 (12,3)	
	101 (6,5)	157 (6,5)	258 (6,5)	
	599 (38,5)	820 (34,1)	1.419 (35,8)	
Menos de 4 años de universidad	351 (22,6)	201 (8,4)	552 (13,9)	,001
Título universitario o más	927 (59,6)	1.853 (77,1)	2.780 (70,2)	
Sin datos	278 (17,9)	349 (14,5)	627 (15,8)	
Estado civil				,001
no en relacion	168 (10,8)	294 (12,2)	462 (11,7)	
En relación	1.120 (72,0)	1.798 (74,8)	2.918 (73,7)	
Sin datos	268 (17,2)	311 (12,9)	579 (14,6)	
tipo de vacuna				N / A
no vacunado	1.556 (100,0)	0 (0,0)	1.556 (39,3)	
Pfizer	0 (0,0)	1.326 (55,2)	1.326 (33,5)	
Moderno	0 (0,0)	835 (34,8)	835 (21,1)	
J&J/Janssen	0 (0,0)	168 (7,0)	168 (4,2)	
sin especificar		(3,1)	74 (1,9)	

IMC, índice de masa corporal; N/A, no se realizó ninguna prueba estadística; Pfizer, Pfizer-BioNTech; J&J/Janssen, Johnson & Johnson/Janssen.

Los datos son n (%) a menos que se especifique lo contrario.

* En el ciclo 1.

† En el momento de la inscripción en la aplicación.

experimentó un aumento de 2 días en la duración del ciclo en comparación con individuos no vacunados (Tabla 3, diferencia en cambio por estado de vacunación 2,32 días, IC 98,75% 1,59–3,04). La diferencia ajustada para las personas que recibieron una dosis en su primer ciclo de vacuna no fue más significativo en comparación con los individuos no vacunados (diferencia en el cambio según el estado de vacunación 0,34 días, IC 98,75% 0,01 a 0,70), y los ajustados difieren

encia para las personas que recibieron una dosis en su segundo ciclo de vacunación también fue menor (0,45 días, IC 98,75% 0,06–0,84). Estas diferencias no aparecen para ser conducido por individuos con un ciclo naturalmente más largo longitudes; entre las 358 personas que recibieron dos dosis en un solo ciclo, solo 15 (4%) recibieron su segunda dosis fuera de nuestro rango de longitud de ciclo normal definido de 24–38 días (datos no mostrados).

Tabla 2. Cambio no ajustado dentro del individuo en la duración del ciclo y la duración de la menstruación de tres Ciclos de prevacunación Promedio del primer o segundo ciclo de vacunación y diferencia ajustada en Cambio en comparación con individuos no vacunados

	Duración del ciclo		Longitud de la menstruación		
	—	Cambio en longitud (d)	Diferencia ajustada en Cambio vs no vacunado Particulares (d)*	Cambiar en Longitud (días)	Diferencia ajustada en Cambio vs no vacunado Particulares (d)*
1ra dosis					
No vacunados	1,556	0,07 (20,22 a 0,35)	—	20,09 (20,18 a 0,00)	—
2da dosis	2,403	0,71 (0,47–0,94)	0,64 (0,27–1,01)	20,01 (20,09 a 0,06)	0,08 (20,04 a 0,19)
vacunada					
No vacunados	1,556	0,12 (20,15 a 0,39)	—	20,09 (20,18 a 20,01)	—
vacunado	1,919	0,91 (0,63–1,19)	0,79 (0,40–1,18)	(20,09 a 0,07)	0,08 (20,04 a 0,20)

Los datos son la media (IC del 98,75 %) a menos que se especifique lo contrario.

* Las diferencias son de modelos de efectos mixtos con intersecciones aleatorias y pendientes aleatorias a nivel individual, una interacción entre estado de vacunación y tiempo de prevacunación y posvacunación, y ajustado por edad, raza, índice de masa corporal, nivel educativo, paridad y estado civil.

Para el sexto ciclo, para quienes recibieron ambas vacunas dosis en un solo ciclo (ciclo cuatro), el cambio de ciclo duración en comparación con sus tres prevacunación ciclos ya no era diferente de los cambios en el grupo no vacunado. Individuos no vacunados tuvo un cambio no significativo en la duración del ciclo de la promedio previo a la vacunación de 0,24 días (98,75% IC 20,04 a 0,51), y las 358 personas que recibieron dos dosis en su primer ciclo de vacuna también tuvieron un cambio no significativo de 0,17 días (IC 98,75% 20,33 a 0,67).

No encontramos cambios en las menstruaciones no ajustadas duración del primer o segundo ciclo de vacunación (Tabla 2, Apéndice 2 [El Apéndice 2 está disponible en línea en <http://links.lww.com/AOG/C572>]). No había diferencias en los cambios de duración de la menstruación ajustada por estado de vacunación para cualquiera de los ciclos de vacuna: primera dosis 0,08-diferencia de días (IC del 98,75 %: 20,04 a 0,19), segundo dosis diferencia de 0,08 días (IC del 98,75 %: 20,04 a 0,20) (consulte el Apéndice 3, disponible en línea en <http://links.lww.com/AOG/C572>, para ver los resultados completos del modelo). Estratificación por individuos que recibieron ambas dosis en un ciclo no cambió los resultados para la duración de la menstruación (datos no mostrada).

Análisis de sensibilidad que comparan los cambios en ciclo y duración de la menstruación por marca de vacuna, excluyendo aquellos con ciclos de prevacunación más variables, trastornos ginecológicos o anticoncepción de emergencia uso, y la imputación y la ponderación de la muestra no alterar nuestros resultados de una manera clínicamente significativa (ver Apéndices 4 y 5, disponibles en línea en <http://links.lww.com/AOG/C572>, para imputación y ponderación resultados).

DISCUSIÓN

Evaluamos prospectivamente 23.754 ciclos menstruales reportado por 3,959 individuos estadounidenses para evaluar si la vacuna COVID-19 está asociada con

Alteraciones del ciclo menstrual durante los ciclos cuando se produce la vacunación. Después de ajustar por factores de confusión, Encontramos que los individuos que normalmente ciclaban experimentaban pequeñas variaciones en la duración del ciclo independientemente de estado de vacunación. Diferencias estadísticamente significativas existió entre los grupos de estado de vacunación, pero el el cambio en la duración del ciclo fue de menos de 1 día, lo cual es por debajo de la diferencia notificable en el ciclo menstrual aplicación de seguimiento y no es clínicamente significativo. A subconjunto de personas que recibieron ambas dosis de vacunas en un solo ciclo tuvo, en promedio, un ajuste de 2 días aumento en la duración de su ciclo de vacunación en comparación con personas no vacunadas. Aunque aproximadamente el 10% de estos individuos experimentó un cambio clínicamente notable en la duración del ciclo de 8 días o más, este cambio se atenuó rápidamente dentro de dos postvacuna ciclos No encontramos cambios en la duración de la menstruación entre o dentro de las cohortes de vacunación.

El tiempo del ciclo menstrual está regulado por el eje hipotálamo-pituitario-ovárico, que puede ser afectados por la vida, el medio ambiente y la salud. factores estresantes.11–13,16 Nuestros resultados no pueden explicarse estrés pandémico generalizado porque nuestros no vacunados el grupo de control no vio cambios durante un tiempo similar período. Nuestros hallazgos son consistentes con un análisis reciente de 18,076 usuarios de la aplicación Natural Cycles antes y durante la pandemia que tampoco demostró interrupciones en el tiempo del ciclo a nivel de la población debido al estrés pandémico.17

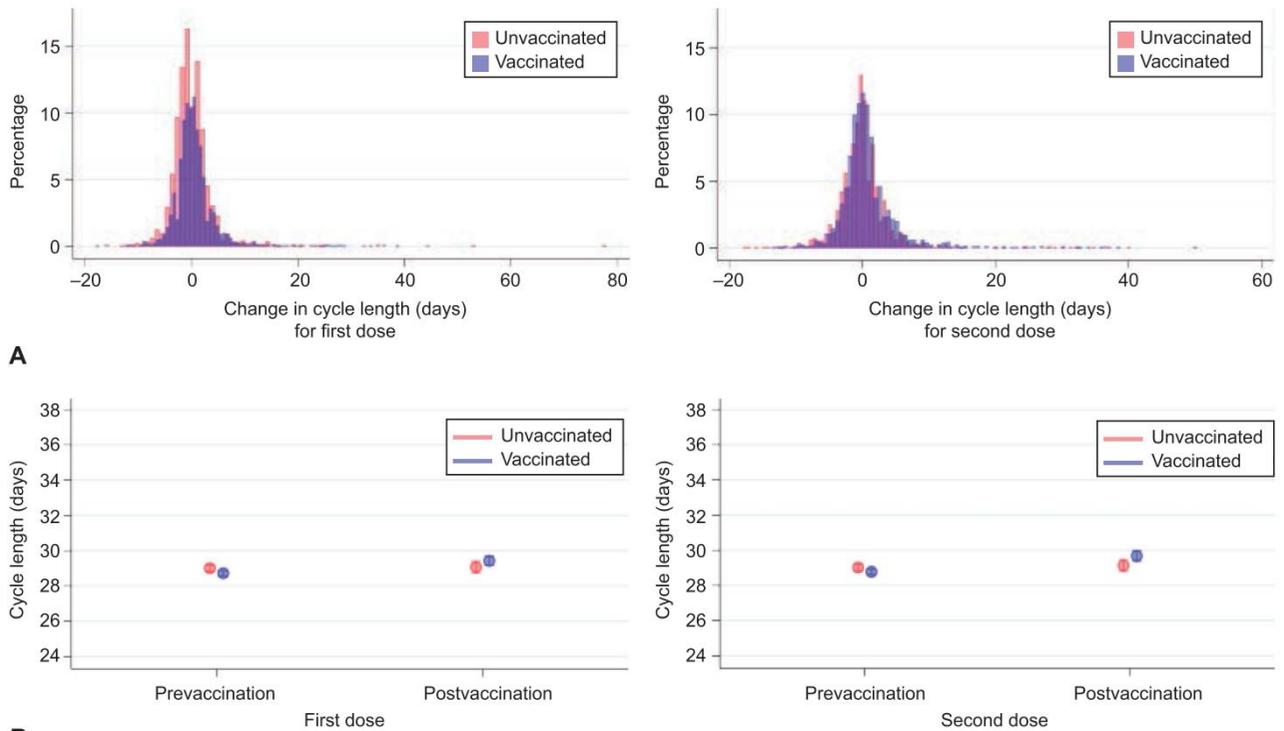


Fig. 2. A. Histogramas superpuestos del cambio en la duración del ciclo (días) entre el promedio de los tres ciclos previos a la vacunación y el ciclo de vacunación para la primera dosis (izquierda) o la segunda dosis (derecha). Los histogramas de las personas no vacunadas se muestran en rojo, los individuos vacunados se muestran en azul y las distribuciones superpuestas se muestran en púrpura. B. Medias marginales ajustadas para la duración del ciclo (días) para el promedio de los tres ciclos de prevacunación y el ciclo de vacunación primera dosis (izquierda) o segunda dosis (derecho). Las estimaciones provienen de modelos de efectos mixtos con intersecciones aleatorias y pendientes aleatorias a nivel de usuario, una interacción entre el estado de vacunación y el momento de prevacunación y posvacunación, y ajustado por edad, raza, índice de masa corporal, logro educativo, paridad y estado civil. Las personas no vacunadas se muestran en rojo y las personas vacunadas en azul; las barras de error representan los IC del 98,75 %.

Edelman. Resultados de la vacuna COVID-19 y la salud menstrual. *Obstet Gynecol* 2022.

Las vacunas de ARNm crean una respuesta inmune robusta o estresante, que podría afectar temporalmente el eje hipotalámico-pituitario-ovárico si se cronometra correctamente.^{18–20} Nuestros hallazgos para las personas que recibieron dos dosis en un solo ciclo apoya esta hipótesis. Dado el horario de dosificación del mRNA COVID-19 vacunas en los Estados Unidos (21 días para Pfizer y 28 días para Moderna), un individuo que recibe dos dosis en un solo ciclo habrían recibido la primera dosis en la fase folicular temprana. La variabilidad de la duración del ciclo resulta de los eventos que conducen al reclutamiento y maduración del folículo dominante durante el fase folicular, procesos que se sabe que son afectados por estrés.^{12,21} Por el contrario, una enfermedad grave aguda con o sin septicemia, como la COVID-19, podría ser catastrófico para la función del eje hipotalámico-pituitario-ovárico, a veces de forma permanente.^{18,22–24}

Esta investigación aborda directamente las preocupaciones planteadas por autoinformes a través de VAERS y discurso público.^{5–7,25} Los tipos de preocupaciones planteadas van desde el ciclo y

cambios en la duración de la menstruación a diferencias en los síntomas asociados con la menstruación, sangrado no programado y cambios en la calidad y cantidad del sangrado menstrual.⁶ Los autoinformes son útiles para identificar rápidamente señales potenciales o eventos adversos raros, pero son limitado por factores de confusión y notificación significativos sesgos. Las fortalezas de nuestro estudio incluyen datos del ciclo menstrual recolectados prospectivamente, lo que limita el sesgo de recuerdo, un grupo de control de individuos no vacunados, y ajuste por factores sociodemográficos asociados con el estado de vacunación y los cambios en el ciclo menstrual (p. ej., edad, IMC). Nuestro tamaño de muestra también es lo suficientemente grande como para identificar pequeñas diferencias, incluso de 1 día, en el ciclo y la menstruación. longitud que puede ser de interés para los individuos, pero podría no alcanzar el nivel de preocupación clínica (8 días o más) o desencadenar una evaluación médica por amenorrea secundaria (sin menstruación durante 3 meses).^{8,26} Sin embargo, para una pequeños cambios de ciclo individuales pueden causar preocupación o Genera esperanzas, especialmente si evitas o planificas un embarazo, y este nivel de detalle probablemente sea valioso.

Tabla 3. Cambio no ajustado en la duración del ciclo desde el promedio de tres ciclos previos a la vacunación hasta el coronavirus Enfermedad 2019 (COVID-19) Ciclo de vacunación y diferencia ajustada en el cambio en comparación con Individuos no vacunados para Primera y Segunda Dosis y para Ambas Dosis Recibidas en el mismo

Ciclo		Cambio en la duración del ciclo (d)	Diferencia ajustada en cambio vs. Individuos no vacunados (d)*
1ra dosis (1 dosis/ciclo)	no vacunado	1.556	0,07 (20,22 a 0,35)
	Vacunados	2.045	0,41 (0,19–0,64)
2da dosis (1 dosis/ciclo)	no vacunado	1.556	0,12 (20,15 a 0,39)
	Vacunados	1.561	0,57 (0,29–0,85)
1ra y 2da dosis en el mismo ciclo	no vacunado	1,556	0,07 (20,22 a 0,35)
	vacunado	358	2,38 (1,52–3,24)

Los datos son la media (IC del 98,75 %) a menos que se especifique lo contrario.

* Las diferencias son de modelos de efectos mixtos con intersecciones aleatorias y pendientes aleatorias a nivel individual, una interacción entre estado de vacunación y tiempo de prevacunación y posvacunación, y ajustado por edad, raza, índice de masa corporal, nivel educativo, paridad y estado civil.

Nuestro estudio también tiene limitaciones. En primer lugar, puede que no sea generalizable a la población estadounidense dada la selección de Usuarios de Natural Cycles (más probable que sean blancos, universitarios educados, tienen un IMC más bajo que las distribuciones nacionales y no usan anticonceptivos hormonales). En segundo lugar, nosotros también optó por analizar una cohorte con resultados normales consistentes longitudes de ciclo para identificar claramente cualquier asociación entre ciclo y duración de la menstruación y vacunación contra el COVID-19.

Reconocemos que muchas personas que menstrúan no encajan en esta categoría normal.^{8,10} Se sabe que otras subpoblaciones tienen mayores variaciones de referencia en ciclicidad menstrual, como individuos con IMC más altos de 35. Todavía no sabemos si estas poblaciones experimentar mayores cambios en la duración del ciclo y de la menstruación en asociación con la vacunación contra el COVID-19. En tercer lugar, aunque nuestros resultados sugieren que los individuos que reciben dos dosis en un solo ciclo vuelve rápidamente a la duración del ciclo de referencia, nuestro los datos aún no incluyen suficientes ciclos subsiguientes sin vacuna para investigar esto completamente para todos los vacunados grupo. Por último, no disponemos de datos sobre enfermedades agudas graves. síndrome respiratorio coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infección en nuestros vacunados o no vacunados grupos

Nuestros hallazgos son tranquilizadores; no encontramos cambio clínicamente significativo a nivel de población en la duración del ciclo menstrual asociado con la vacunación contra el COVID-19. Nuestros hallazgos respaldan y ayudan a explicar los autoinformes de los cambios en la duración del ciclo. Las personas que reciben dos dosis de la vacuna COVID-19 en un solo ciclo no parecen experimentar un ciclo más largo pero temporal cambio de longitud La vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19) no está asociada con cambios en duración de la menstruación. Quedan dudas sobre otras posibles

cambios en los ciclos menstruales, como la menstruación síntomas, sangrado no programado y cambios en la calidad y cantidad del sangrado menstrual.

REFERENCIAS

- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna covid 19 de ARNm BNT162b2. *New Engl J Med* 2020;383:2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
- Oliver SE, Gargano JW, Marin M Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. La recomendación provisional del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para el uso de Moderna Vacuna COVID-19 — Estados Unidos, diciembre de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1653–6. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Seguridad y eficacia de la dosis única de Ad26. Vacuna COV2.S contra covid-19. *Nuevo Inglés J Med* 2021; 384: 2187–201. doi: 10.1056 / NEJMoa2101544
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Eficacia y seguridad de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2. *New Engl J Med* 2021;384:403–16. doi: 10.1056/NEJ Moa2035389
- NOT-HD-21-035: notificación de interés especial (NOSI) para alentar solicitudes de complemento administrativo para investigar Vacunación COVID-19 y menstruación (administración clínica juicio opcional). Consultado el 12 de junio de 2021. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HD-21-035.html>
- Brumfiel G. Por qué los informes de cambios menstruales después de COVID vacuna son difíciles de estudiar. *NPR* 9 de agosto de 2021.
- Lee KMN, Junkins EJ, Fátima UA, Cox ML, Clancy KBH. Caracterización de los cambios en el sangrado menstrual que ocurren después del SARS-CoV-2 vacunación. Consultado el 12 de noviembre de 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.11.21264863v1>
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; Comité de Trastornos Menstruales de la FIGO. Los dos sistemas FIGO para normal y síntomas anormales de sangrado uterino y clasificación de causas de sangrado uterino anormal en los años reproductivos: Revisiones de 2018 [la errata publicada aparece en *In J Gynaecol*

- Obstet 2019;144:237]. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:393–408. doi: 10.1002/ijgo.12666 9. Harlow SD, Ephross SA. Epidemiología de la menstruación y su relevancia para la salud de la mujer. *Epidemiol Rev* 1995;17:265–86. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036193
10. Bull JR, Rowland SP, Scherwitzl EB, Scherwitzl R, Danielsson KG, Harper J. Características del ciclo menstrual del mundo real de más de 600 000 ciclos menstruales. *NPJ Digit Med* 2019;2: 83. doi: 10.1038/s41746-019-0152-7
11. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. Evaluar el efecto del estrés percibido sobre la función menstrual. *J Clin Diag Res* 2015;9:QC01–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/6906.5611 12.
- Williams NI, Berga SL, Cameron JL. Sinergismo entre estresores psicosociales y metabólicos: impacto en la función reproductiva en monos cynomolgus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E270–6. doi: 10.1152/ajpendo.00108.2007 13. Fenster L, Waller K, Chen J, Hubbard AE, Windham GC, Elkin E, et al. El estrés psicológico en el lugar de trabajo y la función menstrual. *Am J Epidemiol* 1999;149:127–34. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009777
14. Lynch KE, Mumford SL, Schliep KC, Whitcomb BW, Zarek SM, Pollack AZ, et al. Evaluación de la anovulación en mujeres eumenorreicas: comparación de algoritmos de detección de ovulación. *Fertil Steril* 2014;102:511–18.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.035 15. Imai K, Ratkovic M. Puntuación de propensión de equilibrio de covariables. *JR Stat Soc B* 2014;76:243–63. doi: 10.1111/rssb.12027
16. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Estrés, reproducción femenina y embarazo. *Psiconeuroendocrinología* 2019;100:48–57. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031 17. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL, Pearson JT, Noccioli EB, Reissner HR, et al. Detección de variaciones en la ovulación y la menstruación durante la pandemia de COVID-19, utilizando datos de aplicaciones móviles del mundo real. *PLoS One* 2021;16:e0258314. doi: 10.1371/journal.pone.0258314
18. Girardi G, Bremer AA. Evidencia científica que respalda la eficacia y seguridad de la vacuna contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en personas que planean concebir o que están embarazadas o en período de lactancia. *Obstet Gynecol* 2022;139:3–8. doi: 10.1097/AOG.0000000000004636
19. Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Longet S, Brown A, et al. Dos dosis de vacunación contra el SARS-CoV-2 inducen respuestas inmunitarias sólidas a las variantes preocupantes emergentes del SARS-CoV-2. *Nat Commun* 2021;12:5061. doi: 10.1038/s41467-021-25167-5
20. Turnbull AV, Rivier CL. Regulación del eje hipotalámico pituitario-suprarrenal por citoquinas: acciones y mecanismos de acción. *Physiol Rev* 1999;79:1–71. doi: 10.1152/fisrev.1999.79.1.1
21. Barbarino A, De Marinis L, Folli G, Tofani A, Casa SD, D'Amico C, et al. Inhibición de la hormona liberadora de corticotropina de la secreción de gonadotropina durante el ciclo menstrual. *Metabolismo* 1989;38:504–6. doi: 10.1016/0026-0495(89)90208-4 22. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interacciones entre el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y el sistema reproductivo femenino: implicaciones clínicas. *Ann Intern Med* 1998;129: 229–40. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012
23. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Descripción general de la mortalidad por COVID-19: recuentos provisionales de muertes por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Consultado el 5 de noviembre de 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/mortality-overview.htm>
24. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Insuficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedades críticas (CIRCI): una revisión narrativa de un grupo de trabajo de múltiples especialidades de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM). *Cuidados Intensivos Med* 2017, 43: 1781–92. doi: 10.1007 / s00134-017-4914-x
25. Varón V. Cambios menstruales tras vacunación covid-19. *BMJ* 2021;374:n2211. doi: 10.1136/bmj.n2211
26. Comité de Práctica de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva. Evaluación actual de la amenorrea. estéril fértil 2008;90:S219–25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.038

HISTORIAL DE LA REVISIÓN POR PARES

Recibido el 16 de diciembre de 2021. Aceptado el 21 de diciembre de 2021. Las revisiones por pares no están disponibles, ya que los editores completaron una revisión acelerada utilizando revisiones por pares de otra revista.