

## Índice

1. Trastornos menstruales y vacunas frente a COVID-19
2. Interacciones fármaco-fármaco
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



## PASARELA CON FEDRA

Desde la DG de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria se ha impulsado el proyecto de notificación mediante una pasarela entre los **profesionales del Servicio Madrileño de Salud** y la base de farmacovigilancia FEDRA. Los equipos del Servicio Madrileño de Salud ya están trabajando para hacerlo una realidad en el ámbito hospitalario y en el de primaria.



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

## ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

## Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

## Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,  
Carmen Ibáñez Ruiz

## Trastornos menstruales y vacunas frente a COVID-19

1

Las alteraciones del ciclo menstrual son un problema muy frecuente, que puede afectar aproximadamente a un tercio de las mujeres en edad fértil<sup>1,2,3</sup>. En un estudio realizado en 5 países europeos un 27,2% de las encuestadas habían presentado sangrado menstrual abundante (SMA) en los 12 meses previos (en España un 32,9%), aunque casi la mitad de las mismas (46%) no había consultado nunca a un médico en relación con estos síntomas (35% en España). De las que tenían confirmación médica, la edad media en el momento del diagnóstico era de 24 años y casi a la mitad se les había prescrito hierro en algún momento<sup>1</sup>.

Aunque diversos expertos consideran que no se debería emplear la terminología tradicional por resultar confusa al no existir unanimidad en las definiciones entre distintos autores, los términos **metrorragia** (sangrados de cantidad variable fuera del ciclo menstrual), **menorragia o hipermenorrea** (ciclos abundantes en cantidad o en duración), **polimenorrea** (ciclos muy seguidos de menos de 21-22 días o periodos libres de regla de menos de 18 días), **oligomenorrea** (ciclos de duración superior a 45 días e inferior a seis meses), **spotting** (goteo intermenstrual), **amenorrea** (ausencia de sangrado menstrual durante un periodo superior a 6 meses) y los términos combinados como **menometrorragia** o **polimenorragia** siguen siendo muy utilizados<sup>4,5,6</sup>.

En cuanto a los rangos de normalidad, son amplios y varían tanto entre mujeres como en la misma mujer a lo largo del tiempo. Suele considerarse que la duración del sangrado es normal cuando es

menor de 8 días, el volumen de sangrado entre 5 y 80 mL, y en cuanto a frecuencia, normal entre 24 a 38 días, frecuente menor de 24 días e infrecuente mayor de 38 días. Con respecto a la regularidad, se considera regular cuando la variación entre el ciclo más corto y el más largo es hasta 9 días<sup>2,4</sup>.

En la práctica clínica es imposible cuantificar el sangrado, por lo que se llegó al consenso de considerar **sangrado menstrual abundante** aquel sangrado menstrual que la mujer considera excesivo y afecta a su normal actividad física, emocional o social, o bien empeora su calidad de vida. Este planteamiento es el que queda recogido en la clasificación del sangrado uterino anormal propuesto por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) basado en la frecuencia, duración, regularidad y volumen determinado por la mujer, que incluye la amenorrea y contempla los sangrados intermenstruales, y las modificaciones que podrían condicionar el uso de anticonceptivos. En cuanto a la etiología, propone una clasificación que divide entre causas estructurales y no estructurales, y dentro de las no estructurales se contempla la iatrogenia<sup>2,3,4</sup>.

Es conocido que **diversos medicamentos** pueden producir sangrado uterino anormal, como los dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, progestágenos, moduladores de receptores de progesterona, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, anticonvulsivantes, antibióticos, antidepresivos, antipsicóticos y anticoagulantes<sup>2,4</sup>.

Desde el inicio de la vacunación frente a COVID-19 se han estado recibiendo en los programas de notificación espontánea un elevado número de casos de trastornos menstruales tras la vacunación, procedentes principalmente de ciudadanas, preocupación que también se ha visto reflejada en las redes sociales<sup>7,8</sup>.

En la base del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) entre el 01/01/2021 y el 06/09/2022 se han cargado 111.234 **notificaciones espontáneas** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en 80.191 figura como sospechosa una vacuna frente a Covid-19, de ellas en 4.765 (6%) se comunicaba un trastorno menstrual, 5 de cada 6 notificadas por ciudadanas. En este periodo se han recibido trastornos menstruales con 116 principios activos diferentes, en la Tabla 1 se recogen aquellos de los que se han recibido al menos 3 notificaciones, ordenados por el porcentaje que supone este tipo de alteraciones respecto al total de casos notificados en mujeres con el medicamento. Se ha utilizado la búsqueda estandarizada en MedDRA (SMQ=Standard MedDRA Query) elaborada por el SEFV "Trastornos menstruales", que incluye los términos que figuran en el pie de tabla. El número de notificaciones recibidas con vacunas frente a la COVID-19 viene condicionado por el número de personas vacunadas y los grupos de edad preferentes con cada una de ellas, el porcentaje que suponen los trastornos menstruales se encuentra entre un 5 y un 11% del total de casos notificados en mujeres. En el mismo periodo en el que se ha realizado la vacunación frente a la COVID-19 los fármacos con los que proporcionalmente se han recibido más trastornos menstruales son los anticonceptivos.

El **tipo de trastorno** comunicado tras la vacunación frente a COVID-19 es muy variable, desde sangrado menstrual aumentado de cualquier tipo hasta amenorrea, por lo que se han agrupado en tres SMQp: Menstruación con flujo aumentado, Menstruación con flujo disminuido y Hemorragia intermenstrual (Tabla 2), en el pie de tabla figuran los términos incluidos en cada una de las búsquedas estandarizadas.

**Tabla 1. Notificaciones espontáneas del SMQp Trastornos menstruales y porcentaje que suponen de las notificaciones en mujeres (alta en FEDRA 01/01/2021 a 06/09/2022)**

FÁRMACO	N	%	Total fármaco
ULIPRISTAL	4	50,00%	8
DESOGESTREL	23	47,92%	48
NOMEGESTROL	3	42,86%	7
NORETISTERONA	3	33,33%	9
DECUALINIO	3	30,00%	10
ETONOGESTREL	73	28,52%	256
ITRACONAZOL	3	27,27%	11
NORELGESTROMINA	10	27,03%	37
DROSPIRENONA	16	21,62%	74
ETINILESTRADIOL	60	20,98%	286
LEVONORGESTREL	29	20,42%	142
DIENOGEST	10	17,24%	58
ESTRADIOL	6	13,04%	46
VACUNA COVID-19 (J&J/JANSSEN)	147	10,78%	1.364
CALCIFEDIOL	3	10,34%	29
VACUNA COVID-19 (BIONTECH/PFIZER)	3.038	9,66%	31.445
PALIPERIDONA	3	8,11%	37
VACUNA COVID-19 (MODERNA)	967	7,35%	13.159
ISOTRETINOINA	3	6,67%	45
VORTIOXETINA	5	6,17%	81
ARIPIRAZOL	3	5,08%	59
VACUNA COVID-19 (ASTRAZENECA)	613	4,98%	12.312
VACUNA VIRUS PAPILOMA HUMANO	4	3,96%	101
TRAZODONA	3	3,33%	90
ADALIMUMAB	4	1,70%	235
CLAVULANICO ACIDO	4	1,57%	255
PARACETAMOL	5	1,03%	484
AMOXICILINA	4	0,97%	413

SMQp Trastornos menstruales: amenorrea, amenorrea hipofisaria, ciclo anovulatorio, dismenorrea, dolor de cabeza premenstrual, dolor premenstrual, hemorragia anovulatoria, hemorragia intermenstrual, hemorragia por supresión, hemorragia por supresión anormal, hipomenorrea, menarquía prematura, menarquía retrasada, menometrorragia, menstruación irregular, menstruación retrógrada, molestias menstruales, oligomenorrea, polimenorragia, polimenorrea, regla retrasada, sangrado menstrual intenso, sangrado uterino anormal, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, trastorno menstrual, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, hemorragia postmenopáusica.

Además, es de destacar que en 573 casos se ha comunicado dismenorrea, en 92 síndrome premenstrual y en 52 hemorragia postmenopáusica (en una misma notificación puede figurar más de una sospecha de reacción adversa).

Desde el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de **Madrid** en ese periodo se han cargado 1.134 notificaciones espontáneas de Trastornos menstruales (SMQp) con vacunas frente a COVID-19, el 24% del total nacional. El 98% de las notificaciones de Madrid fueron enviadas directamente al centro, el 94% procedentes directamente de ciudadanas; en la mitad se desconocía el desenlace o todavía no se habían recuperado cuando fueron notificadas y el 73% fueron consideradas no graves.

El **PRAC** (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos) está analizando periódicamente todos los datos disponibles sobre trastornos menstruales tras la vacunación,

tanto los procedentes de notificación espontánea como de los ensayos clínicos y de la literatura y ha concluido que no hay suficiente evidencia para establecer una relación causal entre la administración de vacunas de RNAm frente a COVID-19 y la aparición de amenorrea (definida como ausencia de sangrado menstrual durante un periodo mayor o igual a 90 días). La evaluación de la señal de sangrado menstrual aumentado no ha concluido, se seguirán analizando los datos y se ha solicitado a los laboratorios una revisión acumulada de todos los casos<sup>9,10</sup>.

Establecer una relación de causalidad basada en las notificaciones espontáneas es complicado, por tratarse de trastornos muy frecuentes pero de prevalencia no bien establecida en la población, por tratarse de una vacunación prácticamente universal y poder deberse a muy diversas causas, incluso a estrés y cansancio, y porque la información contenida en los casos enviados

**Tabla 2. Notificaciones espontáneas en mujeres en FEDRA por tipo de trastorno menstrual (alta 01/01/2021 a 06/09/2022)**

FÁRMACO	Menstruación con flujo aumentado (SMQ-p)*			Menstruación con flujo disminuido (SMQ-p)**			Hemorragia intermenstrual***		
	N	%	ORn-/CI-	N	%	ORn-/CI-	N	%	ORn-/CI-
V COVID-19 (BIONTECH/PFIZER)	1.035	3,29%	<b>2,03/0,44</b>	802	2,55%	<b>2,07/0,45</b>	482	1,53%	<b>1,87/0,37</b>
V COVID-19 (MODERNA)	325	2,47%	1,00/-0,03	247	1,88%	0,98/-0,06	148	1,12%	0,90/-0,16
V COVID-19 (ASTRAZENECA)	207	1,68%	0,61/-0,62	145	1,18%	0,54/-0,78	103	0,84%	0,62/-0,63
V COVID-19 (J&J/JANSSEN)	44	3,23%	<b>1,08/0,08</b>	45	3,30%	<b>1,47/0,49</b>	20	1,47%	0,90/-0,18

PT incluidos en las SMQp \* Menstruación con flujo aumentado: menometrorragia, polimenorrea, hemorragia vaginal, polimenorragia, sangrado menstrual intenso \*\*Menstruación con flujo disminuido: amenorrea, regla retrasada, oligomenorrea \*\*\* Hemorragia intermenstrual: hemorragia intermenstrual. ORn-: límite inferior de la Odds Ratio de notificación, significativo si >1. CI-: Componente de Información - 2 DE, significativo si >0.

frecuentemente es incompleta. Por este motivo se han ido planteando diversos estudios sobre este problema, con resultados variables según el diseño empleado y la población incluida, aunque al ser observacionales, frecuentemente retrospectivos y mediante cuestionarios autoadministrados, tampoco han permitido demostrar una relación causal ni descartar la hipótesis de que se deban al estrés por la pandemia y no a la vacunación<sup>11</sup>.

La mayor parte de los **estudios** disponibles se basan principalmente en encuestas en diversos formatos, en las que el porcentaje de mujeres que refieren haber presentado trastornos menstruales es diferente si el seguimiento de la seguridad no incluye preguntas específicas al respecto (en torno al 1%)<sup>11,12</sup> o está dirigida a estos aspectos (incluso > 50%)<sup>8,11,13</sup> y las manifestaciones que comunican son muy variadas. En una revisión sistemática reciente<sup>11</sup> que incluyó 14 estudios observacionales incluyendo prepublicaciones, los trastornos más frecuentes fueron menorragia, metrorragia, y polimenorrea. Respecto a los factores de riesgo, parece que la probabilidad de presentarlos aumenta con el número de dosis recibidas, pero los estudios arrojan resultados discordantes respecto a la influencia de recibir anticonceptivos hormonales, presentar determinadas enfermedades ginecológicas previas, o el momento del ciclo menstrual en que se recibe la

vacuna. Lo que sí concluyen la mayoría de los estudios es que los trastornos menstruales generalmente son transitorios y autolimitados, desapareciendo en los ciclos siguientes en la mayor parte de los casos, no suelen ser graves y no implican consecuencias clínicas a largo plazo<sup>7,8,11,14</sup>.

Por tanto, hasta el momento no se ha podido confirmar una relación causal entre la vacunación frente a COVID-19 y los trastornos menstruales, aunque se han notificado un elevado número de casos y existen mecanismos biológicos que podrían explicar la relación entre un estrés inmunológico, como es una vacuna, y modificaciones en la menstruación. No se puede descartar que la respuesta inmune provocada por las vacunas frente a COVID-19 pudiera modificar puntualmente las concentraciones hormonales e interferir en los ciclos menstruales y la menstruación a corto plazo<sup>7,8,12</sup>.

En cualquier caso, los trastornos menstruales comunicados tras la vacunación frente a COVID-19 son **generalmente leves, transitorios y autolimitados** y no afectan a la fertilidad a largo plazo, a diferencia de los relacionados con la propia enfermedad COVID-19, que puede interferir la regulación hormonal del ciclo menstrual a largo plazo y mantenerse durante mucho más tiempo, especialmente en las pacientes con COVID persistente<sup>7,8,11</sup>.

## Bibliografía

- Fraser IS. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet* 2015;128:196-200.
- Munro MG et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143: 393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
- Fernández-Parra J et al. Actualización sobre el sangrado menstrual abundante. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:68-80
- Sepúlveda J et al. Sangrado uterino anormal y PALM COEIN. *Ginecol Obstet Mex* 2020;88:59-67
- Llorente MC. Clasificación de las hemorragias ginecológicas. *Ocronos* 2022; 5: 78
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (febrero 2013). Elsevier España 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2013.04.006>
- Alvergne A et al. Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Front Reprod Health* 2022;4:952976. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.952976>
- Lee K et al. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci Adv* 2022;8:eabm7201. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abm7201>
- Meeting highlights from the PRAC. 7-10 June 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022>
- AEMPS. 16º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. Julio 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/16o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
- Nazir M, et al. Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunas*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.07.001>
- Wong KK. Menstrual irregularities and vaginal bleeding after COVID-19 vaccination reported to v-safe active surveillance, USA in December, 2020-January, 2022: an observational cohort study. *Lancet Digit Health* 2022;4:e667-75
- Trogstad L et al. Increased incidence of menstrual changes among young women after coronavirus vaccination. Published 21.12.2021. Updated 20.01.2022. <https://www.fhi.no/en/studies/ungvoksen/inc-reased-incidence-of-menstrual-changes-among-young-women/>
- Velasco B et al. Is the phase of the menstrual cycle relevant when getting the covid-19 vaccine? *Am J Obstet Gynecol* 2022. Article in press. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.052>