

Vacunas contra el SARS-CoV-2 y mujeres: ausencia de perspectiva de género en la investigación farmacéutica

LAURA BAENA-GARCÍA¹, ANA MOLINA-LÓPEZ² Y ENRIQUETA BARRANCO-CASTILLO²

<https://dx.doi.org/10.5209/hei.001.02>

1. Resumen

La falta de perspectiva de género en la investigación y desarrollo de fármacos es histórica, tanto en la ausencia o escasa participación en los ensayos clínicos como en la evaluación de los resultados y en los efectos adversos. Las mujeres han sido equiparadas a los hombres sin tener en cuenta las diferencias en la eficacia según dosis y los efectos secundarios de los tratamientos que se aplican en la asistencia sanitaria. La pandemia de COVID-19 ha puesto de manifiesto que el virus se comporta de distinta forma en ambos sexos y, sin embargo, las cifras de ensayos que mencionan el sexo biológico y el género como variables de estudio es preocupantemente escaso. Además, hay subgrupos, como las mujeres embarazadas, que tienen mucho más limitada su participación en los ensayos clínicos. Este hecho ha supuesto un retraso en la vacunación de esta población que, además, tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedades con carácter más grave y mayores repercusiones clínicas, tanto para ellas como para su descendencia. Por tanto, las consecuencias que se derivan de la desigualdad y la ausencia del estudio de la morbilidad diferencial ponen en peligro a más de la mitad de la población, representada por las mujeres.

En este capítulo se presenta una revisión narrativa de la literatura científica sobre el sesgo de género existente en los ensayos clínicos de la infección

¹ Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.

² Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

por el virus SARS-CoV-2, en el desarrollo y evaluación de las vacunas contra la COVID-19 en la mujer y su repercusión en dos situaciones fisiológicas: la gestación y el ciclo menstrual.

2. Sesgos de género en la investigación biomédica y la asistencia sanitaria

La importancia del sexo biológico en la respuesta a situaciones de salud y enfermedad es reconocida desde hace décadas. Han pasado casi veinte años desde que el *National Institute of Health*, el mayor financiador mundial de *biomedicine*, implementara una ley federal que exigía a los investigadores financiados por este, velar por la representatividad de las mujeres en sus ensayos clínicos, que permitiera hacer un análisis posterior de resultados por sexo y género. Sin embargo, el cumplimiento de esta premisa ha seguido un curso lento o simplemente no se ha seguido y las mujeres continúan estando infrarrepresentadas porque, aunque se hayan incluido en los protocolos de numerosos estudios, sus resultados no se han presentado desagregados en función del sexo y del género. Esta ausencia de equidad es visible incluso en investigaciones con modelos animales, donde se siguen incluyendo con mayor frecuencia a los machos y los resultados son extrapolados a ambos sexos (Clayton y Collins 2014). Debemos tener en cuenta que esta falta de representatividad implica la ignorancia de la fisiopatología femenina y lo que deriva en una atención sanitaria a menudo inadecuada o con una visión sesgada.

Uno de los mejores ejemplos para ilustrar esta situación se encuentra en el abordaje de las enfermedades cardiovasculares. Durante años, se extrapolaron tanto los datos epidemiológicos como los signos y síntomas masculinos a la población femenina. Sin embargo, actualmente se sabe que existen importantes diferencias entre ambos sexos, y estas deben ser tenidas en cuenta (Lichtman et al. 2018). Un ejemplo de ello es la sintomatología que pueden presentar las mujeres ante el síndrome coronario agudo. Aunque la mayoría refieren dolor central en el pecho, al igual que los hombres, ellas pueden describirlo como opresión, presión o ardor, y con frecuencia se acompaña de otros síntomas, más infrecuentes en los hombres como son la disnea, la fatiga, la debilidad general, las náuseas y el malestar, todos ellos definidos como «atípicos», ya que no se han descrito en los estudios de cohortes predominantemente masculinas y, por lo tanto, inadecuados a la hora hacer el diagnóstico y tipificar el pronóstico de la enfermedad arterial coronaria obstructiva de las

mujeres que los presentan, especialmente en las menores de 65 años (Norris et al. 2020).

En base a este sesgo, no es de extrañar que la asistencia sanitaria a hombres y mujeres sintomáticas que acuden a consulta sea diferente, en cuanto a problemas cardiovasculares se refiere. En España contamos con una de las pioneras en plantear la necesidad de tener en cuenta la morbilidad diferencial (asistencia en función del sexo y del género) es la doctora Carme Valls-Llobet, quien señala en sus textos algunas de las consecuencias que se derivan de la generalización de los síntomas masculinos: «basándose en iguales problemas de coronarias, a las mujeres se las envía a casa y los hombres reciben un *by-pass* coronario, un hecho que condujo a Bernardine Healy en 1991 a definir el “síndrome de Yentl”, ironizando sobre las necesidades de las mujeres de adoptar una configuración externa masculina para poder ser atendidas con igual eficacia que los hombres» (Valls-Llobet 2009).

Del mismo modo, existen diferencias importantes en la respuesta de hombres y mujeres a las infecciones, lo que juega un papel importante no solo en la prevalencia, sino también en la gravedad de estas. Las mujeres adultas desarrollan una rápida respuesta inmune y adaptativa para combatir a los patógenos invasores, mientras que los hombres muestran una respuesta inmunitaria atenuada y son más susceptibles a las infecciones víricas (Klein y Flanagan 2016). Además, se ha debatido si las diferencias en cuanto a la susceptibilidad y al desarrollo de las infecciones entre hombres y mujeres pueden deberse a diferencias cromosómicas (Schurz et al. 2019), hormonales (Hannah, Bajic y Klein 2008) y de género (Anker 2007), entre otras.

Durante la pandemia por COVID-19, se han vuelto a poner de manifiesto las diferencias existentes entre ambos sexos en la respuesta a la infección. Esta disparidad es constante en la mayoría de los países, en los que se ha constatado que, con una incidencia similar en los porcentajes de infección, en los hombres el curso de la enfermedad es más grave, con una mayor tasa de ingresos en las unidades de cuidados intensivos y una mayor mortalidad en todos los grupos de edad (Scully et al. 2020). Los datos epidemiológicos de las epidemias de SARS-CoV en 2003-2004 y MERS-CoV en 2014 ya mostraron un patrón similar, con independencia de la edad (Karlberg, Chong y Lai 2004). Por lo tanto, ya que la evidencia apunta a que el virus se comporta de forma distinta en mujeres y hombres, el abordaje de las diferencias de sexo en la prevalencia y los resultados de esta enfermedad, así como la identificación de predictores de más resultados adversos según el sexo de la persona afectada, podría ayudarnos a estratificar mejor el riesgo de las personas afectadas (Elgendy y Pepine 2020).

En este sentido, el equipo dirigido por la catedrática de género en Atención Primaria Sabine Oertelt-Prigione ya ha publicado los resultados de una investigación sobre la consideración del sexo y el género en los ensayos clínicos que se están llevando a cabo sobre la COVID-19. Sus autoras concluyen que, de los 4420 estudios registrados, 935 (21,2%) solo abordan explícitamente el sexo o el género como un criterio de reclutamiento, y únicamente 178 investigaciones (4%) mencionan esta condición como una variable analítica planificada. En otros 237 (5,4%) se presentan muestras representativas o emparejadas por sexo, o en sus informes se hace hincapié sobre el sexo y el género de los participantes. Pero entre los resultados de los 11 ensayos clínicos que han sido publicados, en revistas científicas de alto impacto, hasta el mes de junio de 2020, ninguno ha presentado sus informes desagregados para hombres y mujeres (Brady et al. 2021).

Dejando atrás la infección como tal, también es necesario considerar que las diferencias en la respuesta inmune frente a los patógenos cambian en función del sexo cromosómico, lo que se traduce en la inmunidad desarrollada tras la administración de las vacunas actualmente disponibles. Las mujeres están generando un nivel más elevado de anticuerpos que los hombres que fueron vacunados, algo que se conocía desde tiempo atrás por los estudios sobre otras vacunas como la de la gripe o el sarampión, con las que la respuesta inmune de las mujeres doblaba a la de los hombres (Umlauf et al. 2012; Furman et al. 2014). En consecuencia, las mujeres presentan también reacciones adversas más frecuentes y graves (Cook et al. 2006). Se sabe que las hormonas sexuales modulan las funciones de las células inmunes. Algunas de estas células, como las T y B, las *natural killers* o los macrófagos, tienen receptores para estrógenos, progesterona y testosterona y su acción es dosis-dependiente (Klein y Flanagan 2016), algo que es especialmente relevante para los estrógenos y la progesterona, porque sus concentraciones oscilan según la edad de las mujeres y, lo que es más importante, durante las diferentes fases del ciclo menstrual.

En la diferente respuesta inmune entre hombres y mujeres también influyen factores genéticos y epigenéticos, porque algunos genes del cromosoma X regulan la respuesta inmune a la administración de vacunas (Libert, Dejaeger y Pinheiro 2010), y el cromosoma Y contiene genes reguladores a dicha respuesta y determinados polimorfismos afectan a la diferente susceptibilidad a determinadas infecciones víricas dependiente del sexo (Case et al. 2012).

A pesar de los conocimientos ya mencionados, como veremos a lo largo de nuestra exposición, la situación no ha sido diferente a la hora de diseñar los

ensayos clínicos para la puesta en el mercado de las llamadas vacunas contra el SARS-CoV-2. Y nos vamos a referir a dos situaciones fisiológicas, exclusivas del género femenino, el ciclo menstrual y la gestación, para demostrar las lagunas que hemos encontrado en cuanto a la perspectiva de género se refiere.

Siguiendo el ejemplo de los notables logros en innovación de vacunas e investigación durante la pandemia por el SARS-CoV-2, tenemos una oportunidad para corregir el rumbo de la integración del sexo biológico como variable central en el diseño de estudios, análisis e informes. Pero los factores sexuales, incluidos los análisis desagregados por sexo, y los informes correspondientes, todavía se descuidan en la investigación de fármacos y en su regulación (Wang, Zhang y Jin 2021).

Para visibilizar la repercusión mediática de unos inesperados –por no estudiados– efectos secundarios relativos a la menstruación y al ciclo menstrual, hemos recurrido a la web, utilizando las palabras clave «menstruación, COVID-19 y vacunas» y nos hemos encontrado con que en Google hay más de 50 páginas destinadas a dar cuenta de lo que está sucediendo, pero con un meta buscador específico como es PubMed no hemos encontrado más de diez artículos en los que se haga alusión directa e ineludible al problema como tal, y muchos de los artículos publicados se refieren a las repercusiones que la vacuna podría o no tener sobre la fecundidad femenina, pero no sobre la salud de las mujeres, que es la que se ve puede ver afectada por los trastornos menstruales, debido a que se las medicalizará y en las que se llevarán a cabo técnicas invasivas que se podrían evitar si se hubieran estudiado más a fondo las consecuencias de estas novedosas vacunaciones.

3. Ciclo menstrual y vacunación contra el SARS-CoV-2

El ciclo menstrual es uno de los procesos fisiológicos centrales en la vida de las mujeres, y puede verse alterado por distintos factores, bien internos, o bien externos, entre los que se cuentan los hábitos de vida, los conflictos psicológicos, la actividad física y el consumo de fármacos (Farage, Neill y MacLean 2009).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, hasta el mes de diciembre de 2021 se han confirmado más de 263.500.000 de casos de COVID-19. Uno de los objetivos más importantes para frenar esta pandemia ha sido el desarrollo de vacunas eficaces contra la propagación del virus y, por este motivo, se ha desarrollado una campaña masiva de vacunación, princi-

palmente en los países del hemisferio norte. La Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios ha aprobado cuatro vacunas sobre la base de ensayos clínicos aleatorizados: dos basadas en ARN mensajero (Pfizer-BioNTech y Moderna) y dos con un vector adenoviral recombinante (AstraZeneca y Johnson and Johnson/Janssen) y ya se han administrado casi 8.000 millones de dosis en todo el mundo (World Health Organization s. f.). En ninguna de las fichas técnicas de las mencionadas vacunas se contempla, como efecto secundario, la aparición de alteraciones en el ciclo menstrual de las mujeres y la literatura científica sobre ellas es muy escasa (Orta et al. 2020; Gong et al. 2020; S y A 2018).

Ya hemos mencionado cómo, reiteradamente, se ha «ocultado» a las mujeres en los ensayos clínicos, y ahora, aunque se las ha incluido en los de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, no se ha tenido cuenta su fisiología diferencial, a pesar de que algunos estudios habían asociado esta infección con cambios en los niveles de hormonas sexuales en mujeres en edad fértil (Li et al. 2020), como ya se comentó, y con alteraciones en determinados parámetros de la coagulación (Guevara-Noriega et al. 2020).

Revisados los protocolos publicados con los criterios de inclusión y exclusión, hemos podido comprobar que, en los mismos, se incluyeron mujeres, pero se omitieron sus diferencias fisiológicas, porque en ninguno se incluyó al menos una pregunta específica sobre la menstruación y los problemas relacionados con ella. Solo se exigía que fueran usuarias de «anticoncepción eficaz» (Pfizer 2020), sin especificar método, para propiciar cierta similitud con las condiciones de los participantes varones, al asegurarse de que no quedarían embarazadas durante el desarrollo del ensayo. Se especifica que, en caso de que alguna mujer quedara embarazada, sería retirada del estudio. La falta de información sobre lo que se consideraba como anticonceptivo eficaz también interferirá con la interpretación de los resultados en cuanto a la menstruación se refiere, pues si eran usuarias de ciertos métodos hormonales, en cualquiera de sus modalidades, la ausencia de ciclo menstrual fisiológico es la norma.

Con esta llamativa omisión comenzó la vacunación masiva de hombres y mujeres, a quienes se les podría informar de los efectos secundarios que habían experimentado los sujetos participantes en el ensayo clínico, pero obviamente de nada que repercutiera sobre el ciclo menstrual y la menstruación en sí misma. Así, en los primeros días del mes de abril de 2021 (Merchant 2021) se dio la primera señal de alarma tras haberse observado que muchas mujeres, en todo el mundo, percibían alteraciones menstruales tras haber sido vacunadas frente al SARS-CoV-2, con independencia del tipo de vacuna recibida. A partir de ese

momento, se advirtió de la posibilidad de que una trombocitopenia, inducida por la vacuna, pudiera explicar, por ejemplo, los episodios de sangrado menstrual abundante, y la anemia grave en la que podrían derivar. Por ello, se instó al profesional sanitario a animar a las mujeres a que informaran de los episodios menstruales anómalos acontecidos tras haber sido vacunadas, sirviéndose del sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces se han sucedido diferentes teorías sobre el origen de las alteraciones menstruales. Recientemente se ha planteado que la respuesta inmune tras la vacunación pueda alcanzar el endometrio, lo que desencadenaría las irregularidades menstruales que padecen las mujeres (Martínez 2021), a lo que hay que añadir que con esto no se justificarían, por ejemplo, los ciclos muy acortados, lo que añadiría un efecto secundario más, el de la dificultad de concebir y el aumento de frecuencia de abortos espontáneos precoces (Phelan, Behan y Owens 2021).

A finales del mes de julio del año en curso, el *American College of Obstetricians and Gynaecologist* (ACOG) publicó sus «Consideraciones sobre la vacunación COVID-19 en la atención obstétrica y ginecológica. Asesoramiento para la práctica», y tras un largo relato indicaba: «Ha habido informes anecdóticos de cambios temporales en los patrones de menstruación (p. ej., menstruaciones más abundantes, inicio temprano o tardío y dismenorrea) en personas que se han vacunado recientemente contra COVID-19. Si bien el estrés ambiental puede afectar temporalmente a la menstruación, las vacunas no se han asociado previamente con alteraciones menstruales. [...] no hay ninguna razón para que las personas programen sus vacunas en función de sus ciclos menstruales; Se pueden administrar vacunas a quienes están menstruando en el momento de su administración» (ACOG 2021).

Por su parte, el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* (RCOG) mantiene una posición similar: «La evidencia disponible no confirma ni excluye la infección por COVID-19 o la vacunación COVID-19 como causas de cambio en el patrón de sangrado menstrual. La alteración es común y los casos pueden haber ocurrido coincidentemente alrededor del momento de la enfermedad o de la vacunación por COVID-19. No hay un claro indicador de si la infección o la vacunación causarían el cambio. El hecho de que haya muchos informes de patrones de sangrado alterados puede simplemente reflejar la variación normal de este entre los millones de personas que tenían infecciones por COVID-19 o se vacunaban contra la COVID-19» (RCOG / FSRH 2021).

Otras autoras (Male 2021) insisten en que, en las tarjetas amarillas de farmacovigilancia, utilizadas para comunicar efectos adversos en muchos paí-

ses, no se incluyó la posibilidad de aparición de alteraciones menstruales, y los datos suministrados por las agencias pueden ser inexactos, porque cada vez son más los profesionales sanitarios que reciben consultas a consecuencia de los cambios observados en la ciclicidad y en la cuantía del sangrado. Algunos resultados apuntan a que los cambios en el ciclo menstrual aparecen tanto en las vacunas de ARN mensajero como en las de vector de adenovirus, sugiriendo que, si existe relación, es probable que sea como resultado de la respuesta inmune a la vacunación en lugar de a un componente específico de la vacuna (Male 2021).

Para tratar de comprender el alcance de esta problemática, se está llevando a cabo un estudio sobre el «Efecto de la vacuna contra el SARS-CoV-2 en el ciclo menstrual de mujeres en edad fértil. Proyecto EVA» liderado por la Dra. Laura Baena-García, en el que hasta la fecha han participado más de 23.000 mujeres españolas, del que se espera poder publicar pronto los primeros resultados.

4. Inmunización de mujeres embarazadas contra la COVID-19

Cada año, 131 millones de mujeres dan a luz en el mundo. Esta población es especialmente vulnerable a patógenos infecciosos emergentes debido a las alteraciones en la fisiología inmunológica, respiratoria y cardiovascular que ocurren durante el embarazo (Whitehead y Walker 2020).

Respecto a la infección por el virus SARS-CoV-2, las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de complicaciones y es más probable que requieran ventilación mecánica que las mujeres no embarazadas (Delahoy et al. 2020). En mayo de 2021, el grupo de trabajo español de emergencias obstétricas publicó en la revista *Viruses* los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo para evaluar los resultados obstétricos y neonatales de la infección por SARS-CoV-2: las embarazadas infectadas tienen mayor riesgo de partos prematuros, principalmente en los casos que desarrollan neumonía y/o preeclampsia y un mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso y coagulación intravascular diseminada (Cruz Melguizo et al. 2021). Por lo tanto, estamos hablando de que la COVID-19 no solo empeora los resultados de morbilidad y mortalidad en mujeres embarazadas si no que también empeora los de su descendencia.

Pero las mujeres embarazadas tradicionalmente han sido excluidas sistemáticamente de los ensayos clínicos de fármacos y vacunas. Por este motivo, en 2018 el grupo de expertos en ética de la investigación del embarazo para

vacunas, epidemias y nuevas tecnologías (el grupo PREVENT) publicó una guía sobre mujeres embarazadas y vacunas contra amenazas epidémicas emergentes. En la guía, dirigida a las autoridades públicas, organismos sanitarios, investigadores y profesionales sanitarios en general, se hace una serie de recomendaciones, entre las que se recoge que en los planes de desarrollo clínico para la investigación de vacunas se deben incluir estudios diseñados para evaluar las vacunas durante el embarazo y que estas deben tener la oportunidad de inscribirse en los estudios durante brotes y epidemias (Krubiner et al. 2021). En esa misma línea, y pocos meses antes del inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) publicó un artículo en el que ponía sobre la mesa la exclusión activa de las mujeres embarazadas en las campañas de investigación y vacunación en enfermedades infecciosas con una alta morbilidad y mortalidad materna, neonatal e infantil, como las recientes epidemias del ébola o la gripe H1N1 e insistía en que, a pesar de la complejidad, el embarazo conlleva necesidades específicas de atención médica y que estas no pueden ser una barrera para el derecho de las mujeres a los estándares de salud y bienestar (Blin 2019).

Al inicio de la pandemia más de 300 ensayos buscaban un tratamiento efectivo contra el SARS-CoV-2 y la exclusión de las mujeres embarazadas fue casi universal. Cabe destacar que muchos de estos ensayos reutilizaban medicamentos que ya se venían aplicando de manera extendida y segura durante el embarazo, como la hidroxicloroquina, utilizada en alteraciones del tejido conectivo o la combinación de lopinavir y ritonavir para la profilaxis de la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (Mullard 2020).

En general, no hay contraindicaciones para la vacunación de las mujeres embarazadas con vacunas inactivadas o con fragmentos de patógenos, pero no se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas, a menos que el riesgo de infección por el patógeno se considere excesivamente alto. Por lo tanto, no existe ninguna razón ética para no incluir a las mujeres embarazadas en los ensayos de fase III de las vacunas con fragmentos de virus SARS-CoV-2, especialmente si se dispone de datos preclínicos de seguridad y toxicidad en modelos animales (Klein, Creisher y Burd 2021).

5. Conclusión

La mayor complejidad de la fisiología femenina y el androcentrismo médico son dos de los factores implicados en la exclusión de las mujeres de los

ensayos clínicos. Lo que se traduce en la falta de equidad, la extrapolación a las mujeres de los resultados obtenidos en muestras compuestas exclusiva o mayoritariamente por hombres, y en general, en la ausencia de perspectiva de género en los estudios de investigación.

En este capítulo, se han expuesto brevemente algunas de las diferencias entre ambos sexos con respecto a las enfermedades infecciosas en general, y a la causada por el virus SARS-CoV-2 en particular, así como las limitaciones que han seguido estando presentes durante el desarrollo de las vacunas contra esta enfermedad, aprobadas para su administración a la población, incluidos los niños y las niñas.

En la prensa científica más cualificada, las alteraciones del ciclo menstrual y de la menstruación siguen siendo objeto de atención secundaria, y en los escasos artículos que se han ocupado de reflejarlas, simplemente se han limitado a comunicar que «los trastornos menstruales son una cosa tan frecuente entre las mujeres que no se los puede relacionar con la vacunación». Rápido análisis que vuelve a marginalizar al género femenino con «nuestros trastornos», evidentemente son nuestros porque también es exclusivo nuestro ciclo menstrual. De todo lo publicado hasta el momento es necesario extraer una importante lección, y es la de que los posibles efectos de las intervenciones médicas sobre la menstruación no deben olvidarse para investigaciones futuras. Los ensayos clínicos son un medio ideal para diferenciar entre los cambios menstruales originados por estas intervenciones de aquellos que concurren accidentalmente, pero que es improbable que las participantes los refieran espontáneamente, a menos que se les pregunte acerca de los mismos, se recomienda que para futuros ensayos clínicos se incluyan datos sobre el particular.

Sin duda, las mujeres embarazadas son las grandes olvidadas, a pesar de ser más vulnerables a los agentes patógenos infecciosos, lo que deriva en complicaciones que repercuten sobre ellas y sobre su descendencia.

Por todo ello, la comunidad científica debe reflexionar sobre los fallos que siguen cometándose en relación con la ausencia de perspectiva de género en los estudios, lo que posteriormente deja sin herramientas a los profesionales sanitarios quienes, ante la falta de información, no pueden dar informaciones claras a las mujeres que acuden, a menudo preocupadas, a las consultas. Las desigualdades aquí mencionadas ponen de manifiesto que no basta con que los resultados de los ensayos clínicos se presenten desagregados por sexo, sino que es necesario que en los mismos se tengan en cuenta consideraciones tan femeninas y diferenciadas como son los ciclos menstruales espontáneos y

las consecuencias de las modificaciones que sobre ellos puede tener cualquier injerencia que derive en una alteración del bienestar de las mujeres.

Referencias bibliográficas

- ACOG. 2021. «COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care | ACOG». *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Consultado el 8 de febrero de 2022. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>
- Anker, Martha. 2007. *Addressing Sex and Gender in Epidemic-Prone Infectious Diseases*. Ginebra: World Health Organisation (WHO). <https://www.who.int/csr/resources/publications/SexGenderInfectDis.pdf>
- Blin, Aurore. 2019. «Pregnancy and Vaccination». *Actualités Pharmaceutiques* 58, n.º 587: 46-48. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.04.013>
- Brady, Emer, Mathias Wullum Nielsen, Jens Peter Andersen, y Sabine Oertelt-Pri-gione. 2021. «Lack of Consideration of Sex and Gender in COVID-19 Clinical Studies». *Nature Communications* 12, n.º 1. <https://doi.org/10.1038/S41467-021-24265-8>
- Case, Laure K., Leon Toussaint, Mohamad Moussawi, Brian Roberts, Naresha Sali-grama, Laurent Brossay, Sally A. Huber, y Cory Teuscher. 2012. «Chromosome Y Regulates Survival Following Murine Coxsackievirus B3 Infection». *G3: Genes, Genomes, Genetics* 2, n.º 1: 115-121. <https://doi.org/10.1534/g3.111.001610>
- Clayton, Janine A., y Francis S. Collins. 2014. «NIH to Balance Sex in Cell and Ani-mal Studies». *Nature* 509, n.º 7500: 282-283. <https://doi.org/10.1038/509282a>
- Cook, Ian F., Ian Barr, Gunter Hartel, Dimity Pond, y Alan W. Hampson. 2006. «Re-actogenicity and Immunogenicity of an Inactivated Influenza Vaccine Administe-red by Intramuscular or Subcutaneous Injection in Elderly Adults». *Vaccine* 24, n.º 13: 2395-2402. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.057>
- Cruz Melguizo, Sara, María Luisa de la Cruz Conty, Paola Carmona Payán, Alejandra Abascal-Saiz, Pilar Pintando Recarte, Laura González Rodríguez, Celia Cuen-ca Marín *et al.* 2021. «Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study». *Viruses* 13, n.º 5: 3-13. <https://doi.org/10.3390/v13050853>.

- Delahoy, Miranda J., Michael Whitaker, Shua J. Chai, Pam Daily Kirley, Nisha Alden, Breanna Kawasaki, James Meek *et al.* 2020. «Morbidity and Mortality Weekly Report Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19-COVID-NET, 13 States». *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69, n.º 38: 1347-1354. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6938e1.htm>
- Elgendy, Islam Y., y Carl J. Pepine. 2020. «Why Are Women Better Protected from COVID-19: Clues for Men? Sex and COVID-19». *International Journal of Cardiology* 315, n.º September: 105. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2020.05.026>
- Farage, Miranda A., Sallie Neill, y Allan B. MacLean. 2009. «Physiological Changes Associated with the Menstrual Cycle a Review». *Obstetrical and Gynecological Survey* 64, n.º 1: 58-72. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181932a37>
- Furman, David, Boris P. Hejblum, Noah Simon, Vladimir Jojic, Cornelia L. Dekker, Rodolphe Thiebaut, Robert J. Tibshirani, Mark M. Davis. 2014. «Systems Analysis of Sex Differences Reveals an Immunosuppressive Role for Testosterone in the Response to Influenza Vaccination». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, n.º 2: 869–874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
- Gong, Li, Huan-Huan Ji, Xue-Wen Tang, Ling-Yun Pan, Xiao Chen, y Yun-Tao Jia. 2020. «Human Papillomavirus Vaccine-Associated Premature Ovarian Insufficiency and Related Adverse Events: Data Mining of Vaccine Adverse Event Reporting System». *Scientific Reports* 10, n.º 1: 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67668-1>
- Guevara-Noriega, Kerbi Alejandro, Gustavo Adolfo Lucar-Lopez, Giselle Nuñez, Luis Rivera-Aguasvivas, y Ishit Chauhan. 2020. «Coagulation Panel in Patients with SARS-CoV2 Infection (COVID-19)». *Annals of Clinical and Laboratory Science* 50, n.º 3: 295-298. <http://www.annclinlabsci.org/content/50/3/295.abstract>.
- Hannah, Michele F., Vladimir B. Bajic, y Sabra L. Klein. 2008. «Sex Differences in the Recognition of and Innate Antiviral Responses to Seoul Virus in Norway Rats». *Brain, Behavior, and Immunity* 22, n.º 4: 503-516. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2007.10.005>
- Karlberg, Johan, D. S.Y. Chong y W. Y.Y. Lai. 2004. «Do Men Have a Higher Case Fatality Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome than Women Do?». *American Journal of Epidemiology* 159, n.º 3: 229-231. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWH056>

- Klein, Sabra L. Patrick S. Creisher, e Irina Burd. 2021. «COVID-19 Vaccine Testing in Pregnant Females Is Necessary». *Journal of Clinical Investigation* 131, n.º 5: 2019-2022. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>
- Klein, Sabra L., y Katie L. Flanagan. 2016. «Sex Differences in Immune Responses». *Nature Reviews. Immunology* 16, n.º 10: 626-638. <https://doi.org/10.1038/NRI.2016.90>
- Krubiner, Carleigh B., Ruth R. Faden, Ruth A. Karron, Margaret O. Little, Anne D. Lyerly, Jon S. Abramson, Richard H. Beigi *et al.* 2021. «Pregnant Women & Vaccines against Emerging Epidemic Threats: Ethics Guidance for Preparedness, Research, and Response». *Vaccine* 39, n.º 1: 85–120. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2019.01.011>
- Li, Kezhen, Ge Chen, Hongyan Hou, Qiuyue Liao, Jing Chen, Hualin Bai, Shiyeow Lee *et al.* 2020. «Analysis of Sex Hormones and Menstruation in COVID-19 Women of Child-Bearing Age». *Reproductive Biomedicine Online* 42, n.º 1: 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>
- Libert, Claude, Lien Dejager, e Iris Pinheiro. 2010. «The X Chromosome in Immune Functions: When a Chromosome Makes the Difference». *Nature Reviews Immunology* 10, n.º August: 594–604. <https://doi.org/10.1038/nri2815>
- Lichtman, Judith H., Erica C. Leifheit, Basmah Safdar, Haikun Bao, Harlan M. Krumholz, Nancy P. Lorenze, Mitra Daneshvar, John A. Spertus, y Gail D’Onofrio. 2018. «Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms Among Young Patients With Myocardial Infarction: Evidence from the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients)». *Circulation* 137, n.º 8: 781-790. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031650>
- Male, Victoria. 2021. «Menstrual Changes after Covid-19 Vaccination». *The BMJ* 374, n.º 8306: 1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>
- Martínez, Marisol. 2021. «COVID-19 NEWS: Study to Investigate Impacts of COVID Vaccines on Menstruation». *Johns Hopkins Medicine*. Consultado el 23 de septiembre de 2021. <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/covid-19-news-study-to-investigate-impacts-of-covid-vaccines-on-menstruation>.
- Merchant, Hamid. 2021. «CoViD-19 Post-Vaccine Menorrhagia, Metrorrhagia or Postmenopausal Bleeding and Potential Risk of Vaccine-Induced Thrombocytopenia in Women». *The BMJ* 373, n.º 958 [Responses]. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n958/tr-2>

- Mullard, Asher. 2020. «Flooded by the Torrent: The COVID-19 Drug Pipeline». *The Lancet* 395, n.º 10232: 1245-1246. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30894-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30894-1)
- Norris, Colleen M., Cindy Y.Y. Yip, Kara A. Nerenberg, Marie Annick Clavel, Christine Pacheco, Heather J.A. Foulds, Marsha Hardy, *et al.* 2020. «State of the Science in Women's Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender». *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 9, n.º 4: 1-9. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015634>
- Orta, Olivia R., Elizabeth E. Hatch, Annette K. Regan, Rebecca Perkins, Amelia K. Wesselink, Sydney K. Willis, Ellen M. Mikkelsen, Kenneth J. Rothman, y Lauren A. Wise. 2020. «A Prospective Study of Influenza Vaccination and Time to Pregnancy». *Vaccine* 38, n.º 27: 4246-4251. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.054>
- Pfizer. 2020. «Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine». *The New England Journal of Medicine* 383, n.º 27: 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Phelan, Niamh, Lucy Ann Behan, y Lisa Owens. 2021. «The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health». *Frontiers in Endocrinology* 12, n.º March: 191. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.642755/BIBTEX>
- RCOG / FSRH. 2021. «Royal College of Obstetricians & Gynaecologist / The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Respond to Reports of 30,000 Women's Periods Affected after COVID-19 Vaccine». *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. Consultado el 16 de septiembre de 2021. <https://www.rcog.org.uk/en/news/rcogfsrh-responds-to-reports-of-30000-womens-periods-affected-after-covid-19-vaccine/>
- Suzuki, Sadao, y Akihiro Hosono. 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, n.º June: 96-103. <https://doi.org/10.1016/J.PVR.2018.02.002>
- Schurz, Haiko, Muneeb Salie, Gerard Tromp, Eileen G. Hoal, Craig J. Kinnear, y Marlo Möller. 2019. «The X Chromosome and Sex-Specific Effects in Infectious Disease Susceptibility». *Human Genomics* 13, n.º 1: 2. <https://doi.org/10.1186/S40246-018-0185-Z>
- Scully, Eileen P., Jenna Haverfield, Rebecca L. Ursin, Cara Tannenbaum, y Sabra L. Klein. 2020. «Considering How Biological Sex Impacts Immune Responses and

- COVID-19 Outcomes». *Nature Reviews. Immunology* 20, n.º 7: 442-447. <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0348-8>
- Umlauf, Benjamin J., Iana H. Haralambieva, Inna G. Ovsyannikova, Richard B. Kennedy, V. Shane Pankratz, Robert M. Jacobson, y Gregory A. Poland. 2012. «Associations between Demographic Variables and Multiple Measles-Specific Innate and Cell-Mediated Immune Responses after Measles Vaccination». *Viral Immunology* 25, n.º 1: 29-36. <https://doi.org/10.1089/vim.2011.0051>
- Valls-Llobet, Carme. 2001. «Desigualdades de Género En Salud Pública». *Quadern CAPS*, n.º 30: 34-36.
- Wang, Meng, Bo Zhang, y Lei Jin. 2021. «Female Fertility under the Impact of COVID-19 Pandemic: A Narrative Review». *Expert Reviews in Molecular Medicine* 23, n.º November, e15: 1-7. <https://doi.org/10.1017/ERM.2021.19>
- Whitehead, Clare L., y Susan P. Walker. 2020. «Consider Pregnancy in COVID-19 Therapeutic Drug and Vaccine Trials». *The Lancet* 395, n.º 10237: e92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31029-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31029-1)
- World Health Organization. s.f. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Situation Report–49, 2020». *World Health Organization*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>