

## Anticonceptivos orales como factor asociado a prolactinomas: Revisión sistemática/meta-análisis.

## Oral contraceptives as a factor associated with prolactinomas: Systematic review/meta-analysis

Ledmar Jovanny Vargas <sup>1\*</sup>, Leydi Catherine Fonseca Fonseca <sup>2</sup>, Sofía Alejandra Vergara López <sup>2</sup>, Mario Santiago Mesa Espinal <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

<sup>3</sup> Hospital Regional de Sogamoso, Colombia.

\*Dirigir correspondencia a: lejovalo@gmail.com

### Proceso Editorial

Recibido: 20 08 2020

Aceptado: 21 04 2022

Publicado: 07 07 2022

### RESUMEN

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios - prolactinoma son neoplasias que aparecen en la silla turca; muestran una amplia gama de comportamientos hormonales y proliferativos, con una tasa de crecimiento lenta. Tanto los estrógenos como las progestinas presentes en los anticonceptivos orales pueden estimular las células lactotropas pituitarias, lo cual puede facilitar la aparición de hiperprolactinemia, junto con hipertrofia e hiperplasia de estas células y causar el desarrollo de tumores pituitarios. **Objetivo:** Establecer la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de prolactinoma en mujeres. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de literatura. Las búsquedas fueron realizadas por tres investigadores, usando las bases de datos de Pubmed/Medline, Science direct, Scopus, Embase, Cochrane Library, BIREME, Redalyc, Scielo y el Directory of Open Access Journals (DOAJ). **Resultados:** Se incluyeron 3 estudios (484 casos y 658 controles). El forest plot de resultados finales evidenció que el uso de anticonceptivos orales no se asocia con la presencia o aparición de adenomas hipofisarios (OR 0,89 (IC 95% 0.60 – 1.33)). **Conclusiones:** No se ha podido demostrar que el empleo de anticonceptivos orales aumente la probabilidad de desarrollar prolactinomas. **Palabras clave:** Anticonceptivos; prolactinoma; estudios de cohortes o casos y controles; hiperprolactinemia.

### ABSTRACT

**Background:** Pituitary adenomas – prolactinoma are neoplasms that appear in the sella turcica, which appear a wide range of hormonal and proliferative behaviors, with a slow growth rate. Both estrogens and progestins in oral contraceptives can stimulate pituitary lactotropic cells, which can facilitate the development of hyperprolactinemia, along with hypertrophy and hyperplasia of these cells, and the development of pituitary tumors. **Objective:** To establish the association between the use of oral contraceptives and the development of prolactinoma in women older than 18 years. **Materials and methods:** A systematic literature review was performed. The searches were carried out by three researchers, using the databases of Pubmed / Medline, Science direct, Scopus, Embase, Cochrane Library, BIREME, Redalyc, Scielo and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). **Results:** Three studies (484 cases and 658 controls) were included. The graphical forest of final results shows that the use of oral contraceptives is not associated with the presence or appearance of pituitary adenomas (OR 0.89 (95% CI 0.60 - 1.33)). **Conclusions:** The use of oral contraceptives has not been shown to increase the likelihood of developing prolactinomas.

**Keywords:** Contraceptives agents; prolactinoma; case control study OR cohort study; hyperprolactinemia.

DOI 10.17081/innosa.153

©Copyright 2022.

Vargas<sup>1</sup> et al.



## I. INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios - prolactinomas son neoplasias que aparecen en la silla turca, los cuales muestran una amplia gama de comportamientos hormonales y proliferativos, con una tasa de crecimiento lenta (1). Tanto los estrógenos como las progestinas presentes en los anticonceptivos orales pueden estimular las células lactotropas pituitarias, lo cual puede facilitar la aparición de hiperprolactinemia, junto con hipertrofia e hiperplasia de estas células y causar el desarrollo de tumores pituitarios (2). En modelos animales, el estrógeno es un factor de riesgo definido para el crecimiento del adenoma hipofisario secretor de prolactina. La amenorrea, galactorrea e hiperprolactinemia pueden seguir al uso de anticonceptivos orales (3, 4).

Los adenomas hipofisarios ocupan el segundo lugar en frecuencia en tumores a nivel cerebral; dentro de estos el prolactinoma es el más frecuente y ocurre en la población general con una prevalencia de 45/100,000, y en mujeres 8 veces más frecuentemente que en hombres; la edad promedio de presentación es de 32 años y puede interferir en la fertilidad femenina (5, 6, 7).

El objetivo principal de este estudio es establecer la asociación entre el uso de anticonceptivos orales (AO) y la aparición de adenomas hipofisarios en mujeres mayores de 18 años.

## II. MÉTODOS

### 2.1. Protocolo de registro.

El presente estudio fue registrado en la plataforma digital PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) con el N° 196999.

### 2.2. Estrategia y restricciones de búsqueda.

Las búsquedas fueron realizadas por tres investigadores independientes entre el 05 de Enero y el 05 de febrero del 2020, usando las bases de datos de Pubmed/Medline, Science direct, Scopus, Embase, Cochrane Library, BIREME, Redalyc, Scielo y el Directory of Open Access Journals (DOAJ). La estrategia de búsqueda utilizada fue: (Contraceptive Agents) OR (association OR risk Factors) AND (prolactinoma) AND (case-control study OR cohort). Se limitó la búsqueda de la literatura a humanos, sin restricción etaria y restricción de idiomas a español e inglés. Publicados entre 1977 a 2020.

La realización de esta revisión siguió las recomendaciones de la iniciativa MOOSE (8) y lista de comprobación (PRISMA) (9).

### 2.3. Selección de estudios.

Se incluyeron estudios observacionales analíticos (cohortes y casos/controles) que evalúan la asociación entre el uso de anticonceptivos y el consecuente desarrollo de adenomas hipofisarios.

Fueron excluidos aquellos estudios que no comparan los medicamentos de interés en esta investigación. No se hicieron restricciones de raza o país. Se descartaron otros tipos de estudios como los estudios transversales, los reportes de casos, los estudios de series de casos, las revisiones narrativas y las cartas editoriales.

## 2.4. Desenlaces y/o resultados.

Los adenomas hipofisarios, también definidos como tumores neuroendocrinos hipofisarios, generalmente son tumores benignos y de crecimiento lento que pueden causar un "efecto de masa" en las estructuras anatómicas cercanas, que generalmente se desplazan o remodelan con el tiempo. Para el diagnóstico e identificación de estas lesiones, se requiere de estudios de imagen contrastada en la cual se evidencia la masa en la región selar; adicionalmente, se debe realizar una biopsia de la misma con el fin de establecer la línea celular afectada y sus respectivas características histopatológicas (10, 11).

## 2.5. Extracción de los datos.

La búsqueda y selección de los artículos estuvo a cargo de tres investigadores, quienes mediante la estrategia de búsqueda planteada y las restricciones planteadas, empezaron a seleccionar los artículos convenientes para el estudio. Posteriormente, se eliminaron aquellos que no respondían a la pregunta de investigación, estaban repetidos o carecían de los datos suficientes.

Finalmente, dos investigadores realizaron traslado de la información a una base de datos en Excel, con el fin de hacer los análisis iniciales.

## 2.6. Riesgo de sesgo.

La evaluación de la calidad de los estudios observacionales se realizó utilizando la Escala de Newcastle - Ottawa para los estudios de casos y controles, y de cohortes. Cada artículo se evaluó en tres dimensiones principales: selección de los grupos de estudio, verificación de la exposición y comparabilidad de los grupos. Se dio una estrella por cada pregunta de señalización dentro de cada dimensión. Con un total de nueve estrellas posibles, los estudios con siete o más estrellas se consideraron de alta calidad (12). Se realizó revisión por pares con la posibilidad de un tercer evaluador ante divergencias de criterio entre esos 2 revisores. Se eliminan 21 de los 24 estudios por los siguientes motivos: no evaluaban las intervenciones de interés, eran estudios en animales y no pertenecían a los tipos de estudio a incluir.

## 2.7. Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los datos extraídos de cada estudio elegible se realizó utilizando el software Review Manager (RevMan) versión 5.3 para Windows (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). Debido a la heterogeneidad clínica significativa entre los estudios elegibles, se realizó un metanálisis de efectos aleatorios para calcular el Odds ratio (OR) con el intervalo de confianza (IC) del 95% para la presencia de adenomas hipofisarios (si esto se informó). Además, se investigó la presencia de heterogeneidad estadística utilizando la prueba de  $\chi^2$  y el valor de I<sup>2</sup>, con valores de corte definidos previamente de  $P < 0,10$  o  $I^2 > 50\%$ .

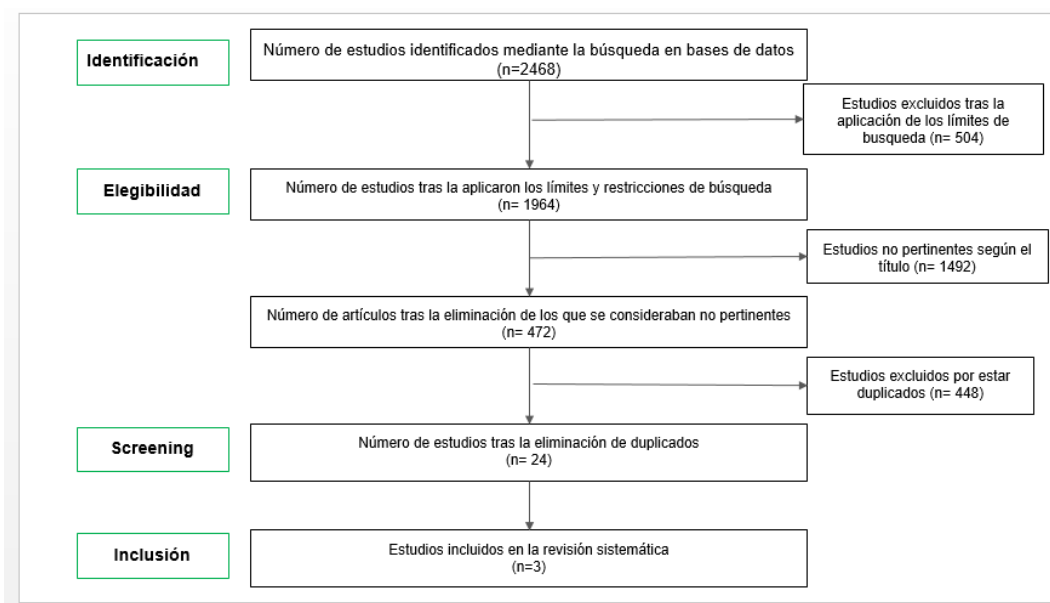
# III. RESULTADOS

## 3.1. Selección de los estudios.

En la estrategia de búsqueda, la exploración arrojó un total de 2468 artículos. Se excluyeron 1964 investigaciones tras la aplicación de los límites y luego se eliminaron 472 artículos por considerarlos no pertinentes para la resolución de la pregunta de investigación.

Finalmente, se hizo la revisión de los artículos completos donde se retiraron 24 al encontrarse repetidos o se trataban de estudios que correspondían a series de casos y no evidenciaban un adecuado análisis estadístico. De esta manera, se consideraron solamente 8 estudios como pertinentes para dar respuesta a la pregunta de investigación, sin embargo, durante su análisis y paso de información final se eliminaron 5 puesto que no tenían una metodología clara y carecía de datos estadísticos multivariado. El proceso de selección de dichos estudios se muestra a través del diagrama de flujo (Figura 1), de acuerdo con la declaración prisma.

**Figura 1.** Flujograma PRISMA para la selección de estudios.



Fuente: Propio de los autores.

### 3.2. Características de los estudios y riesgo de sesgo.

En total se incluyeron 3 estudios de casos y controles que cumplían con los criterios de inclusión (13, 14, 15). Todos los estudios incluidos fueron evaluados por la escala de Newcastle-Ottawa. El estudio de Minouk et al (13), tuvo una puntuación de 7, por lo que se consideró de alta calidad, la investigación de Jaffe et al (14) y la de Leng et al (15), tuvieron puntuación de 5 y 6 puntos respectivamente.

### 3.3. Características de la población y exposición.

En total se incluyeron 573 casos (personas con adenomas hipofisarios) y 794 controles (personas sin adenomas hipofisarios) (Tabla 1).

La edad tanto del grupo de los casos como del grupo control fue equiparable, donde la edad mínima fue de 18 años y la edad máxima fue de 82 años. Dentro de los artículos se evaluó el desenlace de aparición o presencia de adenoma hipofisario, sin embargo, no se agruparon según el tipo de secreción hormonal del tumor.

En los estudios los anticonceptivos evaluados fueron los anticonceptivos orales, sin embargo no se especifica claramente los tiempos de administración, la molécula contenida en el anticonceptivo administrado, ni la frecuencia con la cual se administró estos fármacos (Tabla 1).

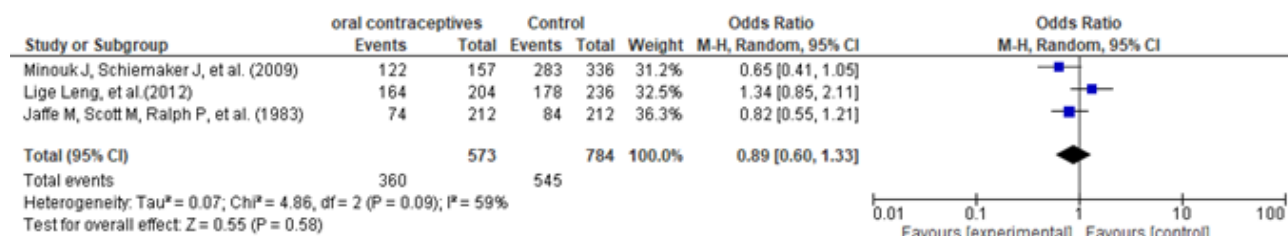
**Tabla 1.** Características de los estudios, población y exposición.

Autor y año	Casos		Controles		Tipo de tumor	Anticonceptivo
	Total (n)	Edad (mín-Max)	Total (n)	Edad (mín-Max)		
Minouk et al (2009) (7)	157	18 a 59	336	18 a 59	Adenoma pituitario	Anticonceptivo oral
Jaffe et al (1983) (8)	212	20 a 39	212	20 a 39	Adenoma pituitario	Anticonceptivo oral
Lige et al (2012) (9)	204	18 a 82	236	18 a 82	Adenoma pituitario	Anticonceptivo oral

**Fuente:** Propio de los autores.

### 3.4. Asociación entre el consumo de AO y adenomas hipofisarios.

El forest plot de resultados finales evidenció que el uso de anticonceptivos orales no se asocia con la presencia o aparición de adenomas hipofisarios (OR 0,89 (IC 95% 0.60 – 1.33) (Figura 2).

**Figura 2.** Forest plot de resultados (Meta-análisis).

**Fuente:** Propio de los autores.

## IV. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de esta investigación, fue determinar que el uso de anticonceptivos orales no se asocia al desarrollo de adenomas hipofisarios en mujeres mayores de 18 años (OR: 0.89; 0.60-1.33).

En la investigación realizada por Leng y Zhang se demostró que existe un mayor riesgo, a que la persona desarrolle un tumor hipofisario por el uso de teléfono móvil, su duración de uso y el consumo de vitaminas. Por otro lado, se puso de manifiesto, que no existen asociaciones significativas de riesgo de tumor hipofisario con el uso de anticonceptivos orales; esto puede ser porque, el rango de edad de los entrevistados fue amplio (15).

Los anticonceptivos orales se usan, a menudo por largos períodos de tiempo, por mujeres que no están enfermas y, por lo tanto, es particularmente importante que cualquier efecto asociado con su uso, se evalúe cuidadosamente (16). Los primeros anticonceptivos orales usados en Estados Unidos contenían 10 mg Noretinodrel y 150 µg Mestranol. Hoy en día, contienen uno de los cinco progestágenos sintéticos (todos derivados de la 19-nortestosterona) y uno de los dos estrógenos (17).

Adicionalmente varias observaciones epidemiológicas y clínicas han sugerido que las hormonas estrogénicas son importantes para influir en el riesgo de desarrollar cáncer de seno, e influir en la tasa de crecimiento de cánceres ya establecidos (18), sin embargo, no se ha observado una asociación clara entre el uso de los anticonceptivos con la aparición de tumores a nivel de hipofisario (14).

Uno de los síntomas más importantes de este tipo de tumores es la galactorrea, lo cual se asociado con niveles altos de prolactina secundario a adenomas pituitarios, sin embargo, también se ha informado en asociación con hipotiroidismo primario, enfermedad de Cushing, acromegalia, con el uso de tranquilizantes y medicamentos antihipertensivos (19).

Es de vital importancia desde la experiencia profesional permitir el uso de píldoras anticonceptivas actuales, para disminuir el riesgo de embarazos no deseados, teniendo en cuenta que no se ve una asociación con la aparición de adenomas hipofisarios (20).

Dentro de las limitaciones durante la realización de esta revisión se encuentra el hecho de que los estudios se basan en reportes de casos y control lo que genera que no se pueda establecer la prevalencia de la enfermedad. Adicionalmente se contó solo con tres estudios en donde se evidenció que en aquellos pacientes con tratamiento anticonceptivo y adenoma hipofisario no se tenía en cuenta las moléculas farmacológicas que contenían los anticonceptivos, el tiempo de uso, la dosis y la frecuencia de administración de los mismos, adicionalmente los adenomas no se agruparon en función del tipo de hormona secretada, lo cual abre una puerta a nuevas investigaciones de mayor jerarquía como estudios de cohortes y/o ensayos clínicos para estudiar este tipo de asociaciones.

## V. CONCLUSIONES

El uso de anticonceptivos orales no aumenta la probabilidad de desarrollar adenomas hipofisarios. A futuro, se requieren más investigaciones prospectivas que evalúen el tiempo de uso, la dosis y la frecuencia de administración de estos fármacos para abordar más específicamente la asociación entre el uso de estos y el riesgo de presentar adenomas de hipófisis.

**Contribución de los autores:** LJVR, LCFF, SAVL, MSME: Conceptualización, investigación, curación de datos, metodología, software, análisis de datos, escritura del borrador original, revisión y edición. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito.

**Fondos:** Esta investigación no recibió fondos externos.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Sylvia L, Ezzat A, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 836-849. DOI:10.1038/nrc926
2. Badawy SZA, Rebscher F, Kohn L, Wolfe H, Oates RP, Moses A. The relation between oral contraceptive use and subsequent development of hyperprolactinemia. *Fertil steril.* 1981; 36(4): 464-467. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)45794-8
3. Larry K, William J. Prolactin producing pituitary adenomas. *Microsurgery.* 1979; 1(3): 182-186. DOI:10.1002/micr.1920010303
4. Testa G, Veggeti W, Motta T, et al. Two-Year Treatment With Oral Contraceptives in Hyperprolactinemic Patients. *Contraception.* 1998; 58(2): 69–73. DOI:10.1016/s0010-7824(98)00069-9



5. Nota NM, Wiepjes CM, Blok CJM, Gooren LJG, Peerdemas SM, Kreukels BPC, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*. 2018; 147(7): 2047-2054. DOI:10.1093/brain/awy108
6. Jean W, Felbaum D. Fertility, pregnancy, and prolactinoma: A survey of pituitary surgeons' view and review of the literature. *Clin. Neurosci*. 2017; 48: 198-203. DOI:10.1016/j.jocn.2017.04.029
7. Rosero M, Rosero E, Sanchez A, et al. Galactorrea e hiperprolactinemia en una mujer en tratamiento con anticonceptivos. *SEMERGEN*. 2008; 34(10): 510-514. DOI:10.1016/S1138-3593(08)75568-0
8. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283:2008-12. DOI:10.1001/jama.283.15.2008
9. Stovold E, Beecher D, Foxlee R, Noel-Storr A. Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev* 2014;3:54. DOI:10.1186/2046-4053-3-54
10. Simona Seriola, Francesco Doglietto, Alessandro Fiorindi, Antonio Biroli, Davide Mattavelli, Barbara Buffoli, et al. Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomico-Surgical, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 4; 11(12):1936. DOI:10.3390/cancers11121936.
11. Chung Thong Lim, Márta Korbonits. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract*. 2018 May; 24(5):473-488. DOI:10.4158/EP-2018-0034.
12. Wells G SB, O'connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
13. Minouk J, Schoemaker and Anthony J. Swerdlow. Risk factors for pituitary tumors: a case-control study. *Cancer Epidem. Biomar*. 2009; 18(5): 1492- 1500. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0657
14. Jaffe, Monroe S, Paffenbarger R. Pituitary adenomas and oral contraceptives: a multicenter case-control study. *Fertil Steril*. 1983; 39(6): 753-760. DOI:10.1016/S0015-0282(16)47113-X
15. Leng L, Zhang Y. Etiology of Pituitary Tumors: A Case Control Study. *Turk Neurosurg*. 2012; 26(2): 195-9. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.5985-12.1
16. Thorogood M, Villard Mackintosh L. Combined oral contraceptives: risks and benefits. *Br. Med. Bull*. 1993; 49(1): 124-139. DOI:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072592
17. Huggins GR. Neoplasia and Hormonal Contraception. *Clin. Obstet. Gynecol*. 1981; 24 (3): 903-926. DOI:10.1097/00003081-198109000-00017
18. Kirschner MA. The Role of Hormones in the Etiology of Human Breast Cancer. *Cáncer*. 1977; 39(6): 2716-2726. DOI:10.1002/1097-0142(197706)39:6<2716::aid-cnrcr2820390659>3.0.co;2-3
19. Davajan V, Kletzky O, March CM, Roy S, Mishell DR. The significance of galactorrhea in patients with normal menses, oligomenorrhea, and secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 130 (8): 894-904. DOI:10.1016/0002-9378(78)90266-1.
20. Maître CS, Delemer B, Touraine P, Joven J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol Paris*. 2007; 8(2-3):106-12. DOI:10.1016/j.ando.2007.03.008