

# Prolactinomas: ¿existe algún hallazgo en la RM al diagnóstico asociado con la resistencia a la cabergolina?

## Prolactinomas: is any MRI feature at diagnosis associated with cabergoline resistance?

JESÚS I. CASTRO-MURILLO, P. ETUAL ESPINOSA-CÁRDENAS Y ERNESTO SOSA-EROZA\*

Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar en la resonancia magnética (RM) al diagnóstico características asociadas con resistencia a cabergolina. **Material y métodos:** De una clínica especializada en prolactinomas, se incluyeron 30 pacientes sensibles a cabergolina y 17 con resistencia (no normalizaron la prolactina [PRL] ni disminuyeron más del 50% del tamaño tumoral). **Resultados:** No se encontró diferencia en la proporción de mujeres (30 vs. 29%), ni en la edad (32 vs. 33) entre los grupos sensible y resistente a cabergolina. La PRL al diagnóstico fue de 1,982 ng/ml (intervalo intercuartílico [RIC]: 581-5,373) vs. 1,541 ng/ml (RIC: 454-4,019), respectivamente ( $p = 0.78$ ). El eje mayor de las lesiones sensibles (32 mm) no mostró diferencia significativa con el de las lesiones resistentes (36 mm), el volumen tampoco mostró diferencia, 10.3 cm<sup>3</sup> (3.1-15.3) vs. 18.3 cm<sup>3</sup> (5.1-26.9), respectivamente. En la RM se compararon las siguientes características: composición, escala de Knosp, intensidad en ponderación T1 simple y contrastada, en ponderación T2, así como la presencia de áreas quísticas y de sangrado. Ninguna de estas características mostró diferencia significativa entre los grupos. **Conclusiones:** No fue posible identificar características en la RM al diagnóstico de los prolactinomas que tuvieran asociación con la resistencia a cabergolina en el tratamiento.

**Palabras clave:** Resistencia a cabergolina. Prolactinoma resistente. Prolactinoma.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify features in the MRI image associated with cabergoline resistance. **Material and methods:** Thirty sensitive and 17 cabergoline resistant patients were included. Epidemiological characteristics, PRL levels and the MRI image features at diagnosis were analyzed. **Results:** No difference was found in the proportion of women (30% vs. 29%), nor in age (32 vs. 33), between the sensitive and resistant groups, respectively. PRL levels at diagnosis were 1982 ng/ml (IQR: 581-5373) vs. 1541 ng/ml (IQR : 454-4019) respectively ( $p = 0.78$ ). The maximum diameter of the sensitive lesion (32 mm) did not show a statistically significant difference with that of the resistant lesions (36 mm), the volume calculated by the Di Chiro-Nelson formula did not show a difference either, 10.3 cm<sup>3</sup> (IQR 3.1-15.3) vs. 18.3 cm<sup>3</sup> (5.1-26.9) respectively. The following characteristics were compared in the diagnostic MRI image: composition, Knosp score, lesion intensity in simple and contrasted T1 weighting, in T2 weighting, as well as the presence of cystic areas and bleeding. None of these characteristics showed a significant difference between the groups. **Conclusions:** It was not possible to identify MRI features or presentation at diagnosis of prolactinomas that were associated with resistance to cabergoline treatment.

**Keywords:** Cabergoline resistance. Resistant prolactinoma. Prolactinoma.

\*Correspondencia:  
Ernesto Sosa-Eroza  
E-mail: esosae@yahoo.com

Fecha de recepción: 06-07-2022  
Fecha de aceptación: 29-08-2022  
DOI: 10.24875/RME.22000043

Disponible en internet: 23-02-2023  
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:1-6

2462-4144 / © 2022 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

El prolactinoma es el tumor secretor más común de la glándula hipófisis y representa hasta el 50% del total de adenomas hipofisarios. Los prolactinomas causan una amplia variedad de síntomas debido al efecto de masa del tumor o debido a la hipersecreción de prolactina (PRL). Según el tamaño de los tumores, los prolactinomas se pueden clasificar en microprolactinoma (menor de 10 mm), macroprolactinoma (mayor de 10 mm) o prolactinoma gigante (mayor de 4 cm)<sup>1</sup>. A diferencia de los adenomas hipofisarios originados de otras estirpes celulares, los del lactotrofo tienen como primera línea de tratamiento el uso de agonistas dopaminérgicos (AD), que han demostrado una gran eficacia para normalizar las concentraciones de PRL sérica y también en términos de reducción de tamaño tumoral. El AD más utilizado en todo el mundo es la cabergolina (CBG), que se tolera muy bien, tiene un precio razonable y se puede administrar de una a tres veces por semana. La CBG normaliza los niveles séricos de PRL y reduce significativamente el tamaño del tumor en más del 85% de los pacientes con microprolactinomas y macroadenomas intraselares. Las tasas de respuesta para los macroadenomas varían entre el 50 y el 75%, según el tamaño y la invasividad del tumor<sup>2</sup>.

La resistencia a los AD ocurre en aproximadamente el 20-30% de los macroprolactinomas y se cree que se debe a una expresión reducida de los receptores de dopamina tipo 2 (D2R)<sup>3</sup>, la reducción de la expresión de la isoforma corta del D2R<sup>4</sup> y otras teorías moleculares, sin embargo no existe una explicación generalizable. La definición y frecuencia de la resistencia a cualquier fármaco a menudo varía ampliamente entre los estudios clínicos y los investigadores. Con respecto al tratamiento de los prolactinomas con AD, la definición de resistencia a AD también puede variar dependiendo de si se consideran los efectos antihormonales o antitumorales. En términos generales, se considera resistencia a AD en el tratamiento de los prolactinomas cuando no se logra normalizar la concentración de PRL y/o no se logra reducir el tamaño tumoral por

lo menos un 50%<sup>2,5-8</sup>. Además no existe una definición única para establecer la dosis a la que un AD específico debe incrementarse antes de clasificar a un paciente como resistente. A menudo se considera que la necesidad de una dosis  $\geq 2$  mg de CBG por semana debería ser calificada como resistencia, sin embargo es más aceptable definir de forma individual la dosis máxima efectiva tolerada en cada paciente<sup>9</sup>.

En la literatura se reportan hallazgos radiológicos de prolactinomas resistentes a AD por resonancia magnética (RM). Existe un reporte de 68 pacientes que se clasificaron por tamaño, encontrándose que el 72.7% de los tumores resistentes fueron macroadenoma, frente al 40.4% del grupo no resistente, así como mayor porcentaje de hombres en el grupo resistente. Además, significativamente más pacientes en el grupo resistente a AD revelaron la presencia de un componente quístico, necrótico o hemorrágico en la resonancia magnética (antes del inicio del tratamiento farmacológico) en comparación con el grupo que respondió (71.43 vs. 20.75%, respectivamente). Con respecto a otras características del tumor, la intensa captación del contraste en la ponderación T1 pareció ser un posible factor predictivo de resistencia a los AD (28% más en el grupo resistente)<sup>10</sup>.

El tratamiento de los prolactinomas, independientemente de su tamaño y otras características, es muy exitoso. Los resultados obtenidos en la clínica de prolactinomas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), muestran normalización de la PRL en el 74% de los macroprolactinomas ( $> 1$  cm) y el 68% de los macroprolactinomas gigantes ( $> 4$  cm), mientras que la reducción del tamaño tumoral  $> 50\%$  se consigue en el 87% independientemente del tamaño, y la consecución de ambas metas se logra en el 66 y 55%, respectivamente<sup>11</sup>. Sin embargo no hay información disponible para identificar previamente a los pacientes cuya respuesta no será óptima, con el propósito de ofrecer tempranamente tratamiento adyuvante (cirugía, radioterapia). Este trabajo tiene como propósito identificar características radiológicas de los prolactinomas que presenten resistencia al tratamiento farmacológico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Selección de pacientes

Fueron incluidos en el estudio los pacientes atendidos en la clínica de prolactinomas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, que contaran con una RM antes de iniciar el tratamiento con CBG y cuyo seguimiento bioquímico y por imagen permitió establecer su calidad de respuesta al tratamiento. Se definió como resistencia a CBG a la incapacidad para normalizar la PRL y reducir por lo menos un 50% del tamaño tumoral a pesar de incrementos repetidos en la dosis hasta que la respuesta presentara una meseta, de este modo se estableció la dosis máxima tolerada efectiva para cada paciente. En los pacientes sensibles, la dosis con la que se consiguió el resultado se mantuvo estable. El tiempo límite para definir la calidad de respuesta a CBG se estableció en seis meses, cuando se logró la normalización de la PRL en este tiempo y la lesión había reducido por lo menos un 30%, se continuó con tratamiento farmacológico exclusivo, con base en la valoración clínica más reciente de cada paciente se reevaluó la reducción del tamaño; si se logró por lo menos un 50% de reducción, el paciente fue incluido como sensible a CBG. Los pacientes con respuesta discordante entre la normalización de la PRL y la reducción del tamaño tumoral no fueron considerados para el análisis.

### Ensayos hormonales

La concentración de PRL fue medida mediante un inmunoensayo por quimioluminiscencia ECLIA (ROCHE Diagnostics, IN, EE.UU.) calibrado con el 3.<sup>er</sup> estándar de referencia IRP WHO 84/500, con un límite de detección de 0.047 ng/ml, coeficiente de variación (CV) intraensayo e interensayo del 4 y 5 % respectivamente. Cuando se sospechó, el fenómeno de gancho fue descartado utilizando una dilución 1:100 y la macroprolactinemia se descartó en casos dudosos utilizando la técnica de precipitación con polietilenglicol<sup>12</sup>.

### Imágenes

Todos los pacientes fueron evaluados con RM contrastadas con gadolinio al diagnóstico y en varias ocasiones a lo largo del seguimiento. La interpretación de los estudios de imagen fue realizada por el servicio de radiodiagnóstico de nuestro hospital y los datos considerados para nuestro estudio fueron obtenidos del reporte oficial de este. La primera evaluación después de iniciar el tratamiento se realizó entre uno y tres meses con el propósito de identificar tempranamente pacientes sin respuesta tumoral que requirieran sin demora tratamiento adyuvante con cirugía. El volumen tumoral se calculó mediante la fórmula modificada de Di Chiro-Nelson<sup>13</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o medianas e intervalos intercuartílicos (RIC) dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se describen utilizando proporciones y frecuencias. Las diferencias de las variables categóricas entre aquellos que mostraron resistencia a la CBG y quienes lograron las metas de tratamiento fueron analizadas con pruebas de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. Se utilizó una prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas por las características de su distribución. Se estableció un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 25 (SPSS Chicago IL, EE.UU.).

## RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes que cumplieron los criterios y tenían información clínica, bioquímica y radiológica completa. Según se muestra en la tabla 1, no se encontraron diferencias significativas en las características generales entre los pacientes. De estos 47 pacientes incluidos, 30 fueron clasificados como sensibles a la CBG, la normalización de la PRL

Tabla 1. Características generales de los pacientes\*

|                            | Todos (n = 47)      | Sensibles (n = 30)  | Resistentes (n = 17) | p    |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|------|
| Sexo                       | H: 33<br>M: 14      | H: 21<br>M: 9       | H: 12<br>M: 5        | 0.88 |
| Edad                       | 33 (22-50)          | 32 (22-56)          | 33 (23-48)           | 0.78 |
| PRL al Dx<br>(ng/ml)       | 1,465<br>(550-6756) | 1,982<br>(581-5373) | 1,541<br>(454-4019)  | 0.91 |
| Eje mayor (mm)             | 32<br>(23-39)       | 32<br>(19.7-35.2)   | 36<br>(24-44)        | 0.47 |
| Volumen (cm <sup>3</sup> ) | 12.8<br>(3.8-19.4)  | 10.3<br>(3.1-15.3)  | 18.3<br>(5.1-26.9)   | 0.91 |
| Dosis CBG (mg/<br>semana)  | 1.5<br>(1-1.5)      | 1<br>(1-1.5)        | 2<br>(1.5-2.5)       | 0.85 |

\*Se muestran medianas y rango intercuartílico. El valor de  $\chi^2$  (sexo) y U de Mann-Whitney para las demás variables.  
PRL: prolactina; Dx: diagnóstico; CBG: cabergolina.

Tabla 2. Hallazgos en la resonancia magnética al diagnóstico

| Característica              |              | Resistentes<br>(n = 17) |    | Sensibles<br>(n = 30) |    | p*    |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|----|-----------------------|----|-------|
|                             |              | n                       | %  | n                     | %  |       |
| Composición                 | Homogéneo    | 7                       | 41 | 8                     | 26 | 0.305 |
|                             | Heterogéneo  | 10                      | 59 | 22                    | 74 |       |
| Escala Knosp                | 0-2 No inv.  | 5                       | 31 | 13                    | 43 | 0.533 |
|                             | 3-4 Invasor  | 12                      | 70 | 17                    | 57 |       |
| Ponderación<br>T1 simple    | Isointenso   | 13                      | 76 | 21                    | 70 | 0.563 |
|                             | Hipointenso  | 1                       | 6  | 1                     | 3  |       |
|                             | Hiperintenso | 3                       | 18 | 8                     | 27 |       |
| Ponderación T1<br>contraste | Isointenso   | 0                       | -  | 1                     | 3  | 0.706 |
|                             | Hipointenso  | 1                       | 6  | 2                     | 6  |       |
|                             | Hiperintenso | 16                      | 94 | 27                    | 91 |       |
| Ponderación T2              | Isointenso   | 5                       | 31 | 11                    | 36 | 0.333 |
|                             | Hipointenso  | 2                       | 10 | 7                     | 23 |       |
|                             | Hiperintenso | 10                      | 59 | 12                    | 41 |       |
| Sangrado                    | Presente     | 9                       | 53 | 16                    | 53 | 0.397 |
|                             | Ausente      | 8                       | 47 | 14                    | 47 |       |
| Áreas quísticas             | Presente     | 11                      | 65 | 12                    | 40 | 0.075 |
|                             | Ausente      | 6                       | 35 | 18                    | 60 |       |

\*El valor de p corresponde a  $\chi^2$ .

se logró en una mediana de tiempo de cuatro meses (RIC: 1-6). Se analizaron las características de la RM al diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento con CBG con el propósito de identificar algún patrón de

intensidad o captación del gadolinio, así como características propias del tumor como invasividad definida por la escala Knosp<sup>14</sup>, además de la presencia de sangrado intralesional o de áreas quísticas.

Ninguna de estas características mostró ser diferente entre el grupo de pacientes con resistencia y sensibilidad a CBG (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Resulta atractivo pensar que existe algún hallazgo particular en los prolactinomas, independientemente de su tamaño, que permita diferenciar entre aquellos que tendrán una buena respuesta al tratamiento farmacológico y aquellos que no. A pesar de considerar algunos factores asociados a la resistencia a CBG como un mayor tamaño tumoral, el prolactinoma en hombres y la dosis de CBG, en este trabajo no se encontró ninguna diferencia significativa, aunque las medianas de volumen y de diámetro mayor son a primera vista diferentes. De hecho, llama la atención que en la mayoría de las lesiones hipofisarias de gran tamaño (> 4 cm de eje mayor) se logran las metas<sup>11</sup>. En un estudio previo se identificó, entre otros hallazgos, la captación intensa del gadolinio en la ponderación T2 de la RM<sup>10</sup>, en nuestro estudio no se encontró tal hallazgo, ya que más del 90% de los pacientes, sensibles y resistentes, mostró esta característica.

De extrema importancia es señalar que nuestro trabajo se realizó en una muestra de pacientes con un sesgo de referencia importante. La clínica de prolactinomas fuente de nuestros pacientes es un centro especializado en neuroendocrinología, por lo tanto, la proporción de hombres (70%) y macroadenomas (76%), además de un 24% de adenomas gigantes (en este trabajo no se incluyó ningún microprolactinoma), así como concentraciones extremadamente elevadas de PRL (1,465; RIC: 550-6,756 ng/ml) al diagnóstico son muy diferentes a las encontradas en otros escenarios de atención médica. La invasividad evaluada por la escala de Knops<sup>14</sup> no fue diferente entre los grupos y un hallazgo clásicamente considerado como predictor de la resistencia, la presencia de áreas quísticas se observó en el 65% de los resistentes, pero también en el 40% de los sensibles no mostró diferencia significativa.

## CONCLUSIÓN

No se encontró ninguna característica clínica, bioquímica o por imagen que sea significativamente diferente en los pacientes con resistencia a CBG, comparados con los sensibles. A ningún paciente con este diagnóstico se le debería negar la oportunidad de tratamiento farmacológico

## FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(1):110-21.

2. Sosa-Eroza E, Espinosa-Cádenas E, Ramírez C, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. Treatment of multiresistant prolactinomas with a combination of cabergoline and octreotide LAR. *Endocrine*. 2018;61(2):343-8.
3. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005;8:43-52.
4. Liu X, Tang C, Wen G, Zhong C, Yang J, Zhu J, et al. The mechanism and pathways of dopamine and dopamine agonists in prolactinomas. *Front Endocrinol*. 2019;9(768).
5. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50.
6. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol*. 2014;117(3):421-8.
7. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.
8. Vasilev V, Daly AF, Vroonen L, Zacharieva S, Beckers A. Resistant prolactinomas. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(4):312-6.
9. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary*. 2020;23(1):27-37.
10. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, Unuane D, Barbe K, van Velthoven V, et al. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20(68):1-8.
11. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*. 2016;52:652-9.
12. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol*. 1999;51(1):119-26.
13. Ertekin T, Acer N, Turgut AT, Aycan K, Ozcelik O, Turgut M. Comparison of three methods for the estimation of pituitary gland volume using magnetic resonance imaging: a stereological study. *Pituitary*. 2011;14:31-8.
14. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings clinical study. *Neurosurg*. 1992;33(4):610-8.