

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Macroprolactina: del laboratorio a la práctica clínica. Recomendaciones del grupo de trabajo de laboratorio de la SEEN y de la comisión de hormonas de la SEQCML sobre la medición e informe del resultado de la macroprolactina



Betina Biagetti<sup>a,\*</sup>, Roser Ferrer Costa<sup>b,\*</sup>, Rocío Alfayate Guerra<sup>c</sup>,  
Elías Álvarez García<sup>d</sup>, Eugenio Berlanga Escalera<sup>e</sup>, Gregori Casals<sup>f</sup>,  
Margarita Esteban Salán<sup>g</sup>, María-Luisa Granada Ibern<sup>h</sup>, Jorge Gorrín Ramos<sup>i</sup>,  
Nieves López Lazareno<sup>i</sup>, Josep Oriola<sup>f</sup>, Pilar María Sánchez Martínez<sup>j</sup>,  
M. Eugenia Torregrosa Quesada<sup>k</sup>, Eulàlia Urgell Rull<sup>l</sup> y Concepción García Lacalle<sup>m,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Bioquímica, Laboratoris Clínics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>d</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital do Meixoeiro, CHU de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

<sup>e</sup> Laboratori Parc Taulí, Hospital Universitari de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Bioquímica i Genética Molecular, Hospital Clínic Universitari, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>g</sup> Laboratorio de Bioquímica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

<sup>h</sup> Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Bioquímica, Laboratorio de Hormonas y Biomarcadores, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>j</sup> Unidad de Gestión Clínica de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>k</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Laboratorio de Hormonas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>l</sup> Servei de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>m</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

**PALABRAS CLAVE**

Macroprolactina;  
Prolactina;

**Resumen** La medición de la prolactina es muy frecuente en la práctica clínica habitual. Está indicada no solo en el estudio de los adenomas hipofisarios, sino también cuando hay problemas de fertilidad, disminución de la libido o trastornos menstruales, entre otros.

\* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: [bbiagetti@hotmail.es](mailto:bbiagetti@hotmail.es), [bbiagetti@vhebron.net](mailto:bbiagetti@vhebron.net) (B. Biagetti), [roferrer@vhebron.net](mailto:roferrer@vhebron.net) (R. Ferrer Costa), [cglacalle@salud.madrid.org](mailto:cglacalle@salud.madrid.org) (C. García Lacalle).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.12.002>

2530-0164/© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Gran prolactina;  
Polietilenglicol

Una interpretación incorrecta de la concentración de la prolactina sin contextualizar los resultados analíticos con la historia clínica, farmacológica y gineco/uroológica de los pacientes lleva a diagnósticos erróneos y, por lo tanto, a estudios y tratamientos mal fundamentados.

La macroprolactinemia, definida como la hiperprolactinemia debida al exceso de macroprolactina (isoforma de mayor peso molecular que la prolactina pero con menor actividad biológica), es una de las causas principales de estos diagnósticos erróneos, con el consecuente mal manejo del paciente, cuando no se reconoce.

No hay un acuerdo unánime en relación a cuando hay que realizar el cribado de macroprolactina en los pacientes con hiperprolactinemia. En algunos centros el estudio de macroprolactina mediante la precipitación con polietilenglicol (PEG) se realiza de forma rutinaria en todos los pacientes con hiperprolactinemia, mientras que en otros se realiza un enfoque basado en la clínica. Asimismo, no existe un consenso en la forma de expresar los resultados de la concentración de la prolactina/macroprolactina post PEG, lo que en algunos casos puede derivar en una interpretación errónea de los resultados.

Los objetivos de este documento son:

1. Establecer la estrategia de cribado de macroprolactina mediante precipitación del suero con PEG en pacientes con hiperprolactinemia: cribado universal vs estrategia guiada en función de la alerta originada por el clínico en base a la ausencia o presencia de sintomatología clínica o por el laboratorio ante la presencia de hiperprolactinemia.

2. Crear un documento de consenso que estandarice el informe de los resultados de la prolactina tras su precipitación con PEG para reducir errores en la interpretación de los resultados, siguiendo los estándares internacionales.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Macroprolactin;  
Prolactin;  
Big prolactin;  
Polyethylene glycol

## Macroprolactin: From laboratory to clinical practice

**Abstract** Prolactin measurement is very common in standard clinical practice. It is indicated not only in the study of pituitary adenomas, but also when there are problems with fertility, decreased libido, or menstrual disorders, among other problems.

Inadequate interpretation of prolactin levels without contextualizing the laboratory results with the clinical, pharmacological, and gynecological/urological history of patients leads to erroneous diagnoses and, thus, to poorly based studies and treatments.

Macroprolactinemia, defined as hyperprolactinemia due to excess macroprolactin (an isoform of a greater molecular weight than prolactin but with less biological activity), is one of the main causes of such erroneous diagnoses, resulting in poor patient management when not recognized.

There is no unanimous agreement as to when macroprolactin screening is required in patients with hyperprolactinemia. At some institutions, macroprolactin testing by polyethylene glycol (PEG) precipitation is routinely performed in all patients with hyperprolactinemia, while others use a clinically based approach. There is also no consensus on how to express the results of prolactin/macroprolactin levels after PEG, which in some cases may lead to an erroneous interpretation of the results.

The objectives of this study were:

1. To establish the strategy for macroprolactin screening by serum precipitation with PEG in patients with hyperprolactinemia: universal screening versus a strategy guided by the alert generated by the clinician based on the absence or presence of clinical symptoms or by the laboratory when hyperprolactinemia is detected.

2. To create a consensus document that standardizes the reporting of prolactin results after precipitation with PEG to minimize errors in the interpretation of the results, in line with international standards.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis.

El gen de la prolactina codifica un polipéptido de 227 aminoácidos que, tras la traducción y escisión del péptido señal, da lugar al monómero de prolactina de 23 kDa; es lo que se conoce como prolactina monomérica bioactiva y

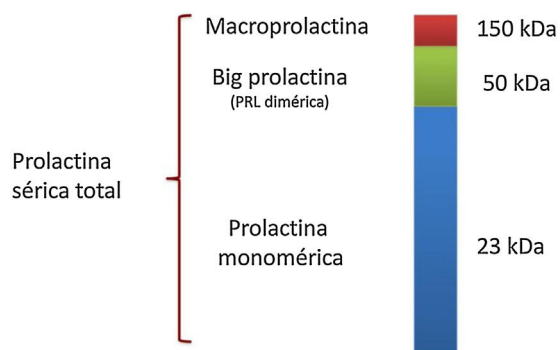


Figura 1 Formas circulantes de prolactina.

representa el 65-85% del total de prolactina circulante<sup>1</sup>. Además, existen modificaciones postraduccionales (producidas por dimerización, polimerización, fosforilación, glucosilación, sulfatación, desamidación y uniones covalentes)<sup>2</sup> que generan isoformas de prolactina que pueden interferir en la medida de la concentración de la prolactina monomérica. Destacamos tres isoformas por ser las más relevantes en este aspecto: la prolactina glucosilada (25 kDa), cuya unión facilita la agregación en dímeros, la isoforma de prolactina de 50-60 kDa (20-25% de la prolactina sérica total)<sup>3</sup>, que exhibe una bioactividad reducida y una reactividad variable en los diferentes inmunoanálisis, y por último los complejos de mayor peso molecular (150 kDa), formados por glucosilación, agregación y uniones covalentes o no covalentes entre sí y a inmunoglobulinas (generalmente IgG y menos frecuentemente a IgA) y que conforman la denominada macroprolactina, que en la mayoría de los individuos representa menos del 10% del total de la prolactina<sup>1,2,4</sup>.

Así pues, el patrón habitual en las muestras de suero consta de tres componentes principales de prolactina (fig. 1): 1) monomérico (23 kDa); 2) dímeros o Big prolactina (50-60 kDa), formada por la agregación de monómeros glucosilados, y 3) macroprolactina (150 kDa), también conocida como big-big prolactina. Esta distribución de isoformas se observa en la mayoría de los sujetos normoprolactinémicos y también de los que presentan hiperprolactinemia por causas fisiológicas, farmacológicas o patológicas. En sujetos con concentraciones de prolactina dentro de los valores de referencia la prevalencia de macroprolactinemia es de alrededor del 3,7%, pero esta proporción aumenta en pacientes con hiperprolactinemia.

### Medida de la concentración de prolactina en suero

Actualmente la concentración de prolactina sérica se mide con inmunoanálisis inmunométricos automatizados en los que la molécula de prolactina reacciona con un anticuerpo de captura que está inmovilizado en una fase sólida y con un anticuerpo marcado que se utiliza para la detección. Tras la eliminación del exceso de anticuerpo marcado que no ha formado inmunocomplejos, la señal generada es proporcional a la concentración de la prolactina presente en la muestra (fig. 2). Estos métodos proporcionan resultados rápidos y precisos para un amplio rango de concentración y tienen buena reproducibilidad.

La mayoría de los métodos actuales están referenciados al tercer estándar internacional de la OMS (3°IS 84/500), preparación compuesta exclusivamente por prolactina monomérica humana. Sin embargo, a pesar de la estandarización existe una falta de conmutabilidad entre los valores producidos por los diferentes métodos, por lo que cada uno debe tener sus propios rangos de referencia.

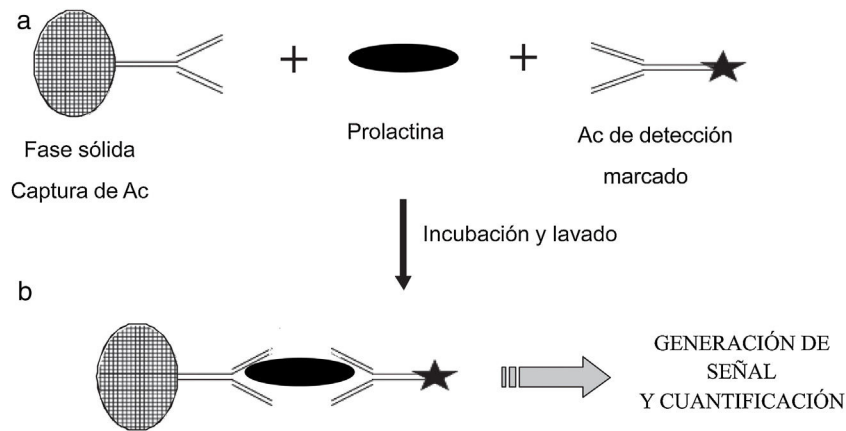
En la actualidad los inmunoanálisis han mejorado mucho en cuanto a su especificidad, gracias fundamentalmente al uso de anticuerpos monoclonales y a la adición de agentes bloqueantes que disminuyen la posibilidad de interferencia por la presencia de anticuerpos heterófilos y otras moléculas. Todos los inmunoanálisis detectan la macroprolactina, aunque de forma variable en función del grado de reacción con los epítomos a los que se dirigen los anticuerpos de captura o de detección del método<sup>1</sup>.

### Medida de macroprolactina

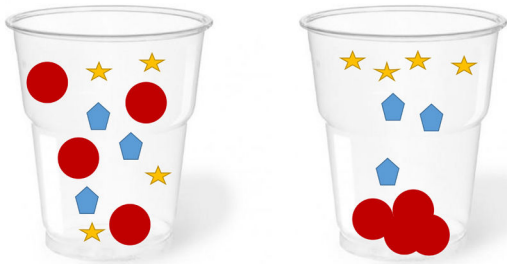
En algunos individuos, las formas de elevado peso molecular representan una proporción muy alta de la prolactina total circulante, situación que se conoce como macroprolactinemia o macroprolactina. Según la población de referencia estudiada, la macroprolactina está presente en el 4-40% de los pacientes con hiperprolactinemia<sup>4-6</sup>. En España el porcentaje según los diferentes estudios oscila entre el 9 y el 31%<sup>6-9</sup>. Estas disparidades pueden deberse a las diferencias en los criterios utilizados en los distintos estudios en relación con el punto de corte del porcentaje de recuperación de prolactina establecido para el diagnóstico, el inmunoanálisis utilizado (los anticuerpos de diferentes fabricantes tienen diferentes reactividades cruzadas para la macroprolactina) o el intervalo de referencia establecido para la concentración de la prolactina tras su precipitación con polietilenglicol (PEG).

La cromatografía de filtración en gel (CFG) es el método de referencia para evaluar la presencia de macroprolactina en la muestra, ya que permite la identificación y la confirmación de las distintas formas moleculares de la prolactina. Sin embargo, esta técnica es laboriosa y de elevado coste cuando se compara con otros métodos automatizados, por lo que no es adecuada como técnica de rutina en los laboratorios clínicos. Como alternativa existen varios procedimientos, algunos también complejos: 1) HPLC<sup>10</sup>; 2) inmunoanálisis después de la eliminación de la macroprolactina por ultrafiltración; 3) inmunoadsorción de especies de IgG con proteína A, proteína G o anti-IgG humana, y 4) precipitación con PEG<sup>1,11</sup>.

La precipitación con PEG es la técnica que mejor se correlaciona con la CFG<sup>11</sup>; además es sencilla, rápida, barata, accesible y reproducible, y por ello es la más utilizada y recomendada en los laboratorios clínicos para el cribado de la presencia de macroprolactina en pacientes con hiperprolactinemia. El PEG actúa como una «esponja» molecular inerte que absorbe y deshidrata las proteínas reduciendo su solubilidad y conduciendo a su precipitación. Aplicado al suero, el PEG es relativamente específico para la precipitación de inmunoglobulinas y complejos de inmunoglobulinas, de ahí su efectividad en la precipitación de la forma más común de macroprolactina que contiene IgG (fig. 3) Sin embargo, este procedimiento tiene algunas limitaciones:



**Figura 2** Esquema que ilustra el principio del inmunoanálisis inmunométrico. Se usan dos anticuerpos específicos para diferentes epítomos de la prolactina, es decir, un anticuerpo de captura, en este caso unido a una matriz de fase sólida, junto con un anticuerpo de detección marcado. Durante la etapa de incubación (a) los anticuerpos reactivos reaccionan con la prolactina en suero para formar un sándwich. Después de un paso de lavado para eliminar el material no unido, el anticuerpo de detección, que ahora se ha unido (b), genera una señal cuya magnitud está directamente relacionada con la concentración de prolactina sérica.



**Figura 3** Representación esquemática del efecto del tratamiento con PEG sobre las principales formas de prolactina sérica circulante. El círculo representa la macroprolactina, el pentágono la prolactina dimérica y la estrella la prolactina monomérica.

1. El PEG también puede producir una precipitación parcial de la prolactina monomérica (20-25%) y, por lo tanto, reducir su especificidad y producir una subestimación o mala interpretación de la concentración de prolactina en casos con presencia simultánea de macroprolactina y aumento de prolactina monomérica<sup>1</sup>.
2. Se ha demostrado que la presencia de PEG en la muestra puede interferir en algunos inmunoanálisis utilizados para medir prolactina, por lo que se recomienda que cada laboratorio establezca los valores de referencia específicos para su método, derivados del estudio de precipitación de prolactina con PEG de sueros de individuos sanos.
3. En casos raros donde los sueros contienen concentraciones muy altas de gammaglobulina pueden darse falsos positivos para la presencia de macroprolactina<sup>12</sup>.
4. Se pueden producir falsos negativos en los sueros con macroprolactina con IgA, ya que la precipitación con PEG de la IgA es parcial.

Sin embargo, y a pesar de todas estas limitaciones, la precipitación de prolactina con PEG sigue siendo la técnica más utilizada para el cribado de la macroprolactina, reservando

la CFG como método de confirmación cuando los resultados obtenidos con la precipitación con PEG sean discrepantes con los datos clínicos.

### Bioactividad de la macroprolactina

Los síntomas clásicos de la hiperprolactinemia, como galactorrea, infertilidad, descenso de la libido e irregularidad menstrual, son la consecuencia de las concentraciones suprafisiológicas de prolactina monomérica que suprimen el eje gonadotropo. La actividad biológica de la macroprolactina in vivo es baja, debido probablemente a su imposibilidad para unirse a los receptores de la prolactina, ya que el elevado peso molecular del complejo formado entre la forma monomérica y la IgG le impide atravesar la membrana capilar<sup>13</sup>. Por lo tanto, la presencia de hiperprolactinemia asintomática y las discrepancias clínico-bioquímicas son las que deben alertar al clínico de la posible coexistencia de macroprolactina. Por otro lado, la existencia de macroprolactina no permite excluir la presencia de patología hipofisaria, por lo que este hallazgo bioquímico no excluye la exploración radiológica cuando los datos clínicos sean relevantes.

### Estrategia para la evaluación de la hiperprolactinemia/macroprolactinemia

En la evaluación de la hiperprolactinemia es de suma importancia tener en cuenta las condiciones de extracción de la muestra que se debe realizar en ayunas, 2-3 h después de despertarse y sin excesivo estrés en la venopunción.

La Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia<sup>14</sup> establece que una medida única de prolactina sérica elevada (sin excesivo estrés en la venopunción) establece el diagnóstico de la hiperprolactinemia. En caso de aumentos de prolactina dudosos o discordantes con la clínica se puede repetir la extracción colocando un catéter intravenoso y extrayendo la muestra basal y a los 20 min para minimizar el efecto de la venopunción<sup>14,15</sup>.

**Tabla 1** Causas de hiperprolactinemia

<i>Analítica</i>
Macroprolactina
<i>Fisiológica</i>
Embarazo
Estimulación mamaria / lactancia
Estrés
<i>Medicamentos</i>
Antipsicóticos
Antieméticos
Antihipertensivos
Antagonistas de la dopamina
Estrógenos
<i>Secundario</i>
Insuficiencia renal o hepática
Hipotiroidismo primario
Síndrome del ovario poliquístico
<i>Hipófisis</i>
Prolactinoma
Adenoma no funcional
Hipofisitis
Sección de tallo
<i>Hipotálamo</i>
Tumores
Enfermedad infiltrativa

Tras asegurar que la extracción de la sangre se ha realizado en las condiciones adecuadas, proseguiremos con el diagnóstico diferencial basado en descartar primero las causas conocidas de hiperprolactinemia como son las fisiológicas (embarazo, lactancia, estrés, ejercicio...), las inducidas por fármacos (principalmente antagonistas de los receptores de dopamina, entre los que se incluyen algunos antipsicóticos típicos y antieméticos, entre otros) y las causas secundarias, como la insuficiencia hepatorenal, el hipotiroidismo o los ovarios poliquísticos, tras lo cual ya centraríamos el enfoque en la patología hipotálamo-hipofisaria (tabla 1).

Sin embargo, tal como se ha comentado anteriormente, la macroprolactinemia es una causa común de hiperprolactinemia y debería tenerse en cuenta en el estudio de esta.

En este sentido, en la práctica existirían los siguientes enfoques:

1. *Investigación de macroprolactinemia guiada por el clínico.* Esto significa que es el clínico el que solicita el estudio de macroprolactinemia en los casos de pacientes con hiperprolactinemia pero sin traducción clínica. Este enfoque es el que recomiendan algunas guías internacionales y es bastante utilizado en España<sup>14,15</sup>. Este abordaje tiene el problema de que depende de la pericia del clínico y, por tanto, puede infradiagnosticar casos de macroprolactinemia y llegar a un diagnóstico erróneo que en no pocos casos resulte en investigaciones adicionales innecesarias y tratamiento inapropiado de los pacientes<sup>5,16</sup>.
2. *Investigación de macroprolactina guiada por el laboratorio.* En este caso el laboratorio adquiere un papel activo, y junto a los resultados de hiperprolactinemia emite una alerta donde «se recomienda solicitar estudio de macroprolactina en los casos de disociación clínica con los

resultados emitidos». Esta alerta tiene como objetivo recordar la existencia de esta posible interferencia a los clínicos que estén menos familiarizados con la patología derivada de los trastornos de la prolactina.

3. *Estudio de macroprolactinemia universal.* En este caso se determinaría macroprolactina en todos los pacientes en los que se detecte hiperprolactinemia. Esta estrategia se sigue de forma rutinaria en algunos países, como Inglaterra e Irlanda, y en algunos laboratorios de nuestro entorno. Tiene la ventaja de que evitaría los diagnósticos erróneos y las pruebas y tratamientos innecesarios, pero tiene en contra que aumenta el trabajo y los costes para el laboratorio.

### Estudio de la macroprolactina mediante la precipitación con PEG

Para el estudio de precipitación de macroprolactina con PEG se utiliza el siguiente protocolo: se mezcla un volumen igual de suero y solución de PEG 6000 al 25% (peso/volumen, por ejemplo, disolviendo 25 g de PEG 6000 en 100 ml de NaCl 0,9% o agua destilada, conservar a 4 °C), se mezcla durante 30 s con un vórtex y se centrifuga a 3.500 rpm durante 30 min. Se mide la concentración de prolactina en el sobrenadante y se corrige para el factor de dilución (1:2). Se calcula el porcentaje de recuperación usando la concentración de la prolactina inicial (PRL) y la concentración de PRL post-PEG según la siguiente fórmula:

La concentración de la PRL post-PEG (corregida por el factor de dilución) es la prolactina monomérica del paciente.

Interpretación clínica de la presencia de macroprolactinemia. Informe de resultados y seguimiento.

Recuperación (%) = (PRL post-PEG (multiplicada por el factor de dilución) / PRL inicial) × 100

La propia definición de macroprolactinemia conlleva una disparidad de conceptos. Algunos autores emplean el término para indicar que la macroprolactina es la forma predominante de prolactina inmunorreactiva en pacientes hiperprolactinémicos, tal como describieron originalmente Jackson et al.<sup>17</sup>. Otros autores utilizan el término para indicar que la macroprolactina es la molécula predominante, independientemente de la existencia de hiperprolactinemia, incluso en sueros con prolactinas en rango normal<sup>18</sup>. Es importante señalar que la presencia de una proporción sustancial de macroprolactina no excluye una concentración elevada coincidente de prolactina monomérica bioactiva, lo que explicaría por qué en algunos casos en los que se detecta macroprolactina encontramos síntomas activos<sup>1,4</sup>. Por esta razón, la forma de presentar los resultados adquiere especial relevancia.

A la hora de informar los resultados utilizando el método de precipitación de macroprolactina con PEG existen dos enfoques para identificar a los pacientes que presentan macroprolactinemia.

1. *En base al porcentaje de recuperación tras la precipitación con PEG.* Se mide el porcentaje de prolactina recuperada tras el tratamiento del suero con PEG con respecto a la concentración de prolactina obtenida en el suero sin tratar. Como es método-dependiente, en

función del método utilizado el punto de corte suele estar entre el 40 y el 60%. Un porcentaje de recuperación bajo indica un predominio de moléculas de macroprolactina y se informará como macroprolactina positiva. Un porcentaje de recuperación alto indicará un predominio de moléculas de prolactina monomérica que se informará como macroprolactina negativa<sup>16</sup>.

2. **Concentración de prolactina monomérica.** Se mide la concentración de prolactina tras la precipitación con PEG corregida por el factor de dilución junto con los valores de referencia correspondientes para cada método. También es método dependiente. Existen en la literatura valores de referencia de prolactina monomérica para los inmunoanálisis comerciales más utilizados<sup>19-21</sup>. Este tipo de informe permite al clínico conocer si la prolactina biológicamente activa del paciente (la prolactina monomérica) está elevada o es normal, por lo que disminuye la posibilidad de clasificar erróneamente a los pacientes con macroprolactina que tienen hiperprolactinemia monomérica concomitante.

Respecto al seguimiento del paciente con macroprolactina, si bien no existe una directriz establecida y consensuada, se han publicado algunos estudios que sustentan la estabilidad de esta condición en el tiempo. El grupo de Wallace et al.<sup>22</sup> siguió durante 10 años a 51 pacientes con macroprolactinemia sin encontrar modificaciones clínicas o analíticas durante el seguimiento. En el estudio de Hattori et al.<sup>18</sup> se realizó un cribado de macroprolactina a 654 trabajadores de su hospital. Detectaron presencia de macroprolactina en 27 sujetos, y durante los 4 años de seguimiento los valores de macroprolactina se mantuvieron estables. Asimismo, ninguno de los restantes 627 sujetos desarrolló macroprolactinemia en este período. Por lo tanto el control seriado de macroprolactina no parece estar justificado.

## Recomendaciones del grupo de trabajo

Se pasó una encuesta al grupo de trabajo que fue contestada por todos los coautores, estableciéndose las siguientes recomendaciones:

- Investigar la presencia de macroprolactina solo en casos de hiperprolactinemia.
- Respecto a cuándo se ha de realizar el estudio de macroprolactina: el grupo de trabajo está a favor del cribado universal, aunque reconoce las limitaciones que pueden dificultar su instauración.
- La precipitación con PEG es el método de cribado recomendado para descartar la presencia de macroprolactina en los laboratorios clínicos, reservando el método de CFG para los casos discrepantes en los que se requiera confirmación.
- Informe de resultados: indicar en el informe del estudio de precipitación con PEG la presencia/ausencia de macroprolactina y la concentración de prolactina monomérica post-PEG junto con el intervalo de referencia (específicos para método y sexo) para evitar errores de interpretación (Appendix A).
- El porcentaje de macroprolactina con respecto a la prolactina total es un valor que se mantiene estable en el

tiempo y no requiere controles seriados. Por lo tanto, la revaloración de macroprolactina en un paciente determinado (es decir, re-cuantificar la prolactina monomérica post-PEG) solo estaría indicada en el caso de clínica compatible con hiperprolactinemia y aumento de las concentraciones de prolactina total respecto a los valores previos.

## Conclusión

El grupo de trabajo de Laboratorio de la SEEN y SEQC pone en valor el debate multidisciplinar, aspirando a dar respuesta desde el laboratorio a las necesidades del clínico. Este canal de comunicación es una base sólida para mejorar las estrategias diagnósticas y de seguimiento de la patología endocrinológica. Las recomendaciones consensuadas en este documento son fiel reflejo de este trabajo conjunto.

## Financiación

No se ha recibido apoyo financiero.

## Autoría

Todos los autores han participado y aprobado la versión final del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2020.12.002](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.12.002).

## Bibliografía

1. Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27:725–42.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80:1523–631.
3. Brue T, Caruso E, Morange I, Hoffmann T, Evrin M, Gunz G, et al. Immunoradiometric analysis of circulating human glycosylated and nonglycosylated prolactin forms: Spontaneous and stimulated secretions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1338–44.
4. Samson SL, Hamrahian AH, Ezzat S, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee, American College of Endocrinology (ACE). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology disease state clinical review: Clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2015;21:1427–35.
5. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol.* 2009;71:466–9.
6. Jimenez-Anon L, Barallat J, Regidor D, Urgell E, Dolade M, Granada M-L. Assessment of intraindividual agreement in prolactin results after post-polyethylene glycol precipitation test for the estimation of macroprolactin. Should the precipitation procedure be repeated in the same patient? *Clin Chem Lab Med.* 2020.

- <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0858/article-10.1515-cclm-2020-0858.xml>.
7. Marcotegui AR, García-Calvo A. Biochemical diagnosis of monomeric hyperprolactinemia. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:145–52.
  8. García Menéndez L, Díez Hernández A, Ciriza de los Ríos C, Delgado Gómez M, Orejas García A, Fernández Erales AL, et al. Macroprolactina como causa de hiperprolactinemia. Método de detección y caracterización clínica de la entidad en 39 pacientes. *Rev Clin Esp*. 2003;203:459–64.
  9. Sánchez-Eixerés MR, Mauri M, Alfayate R, Graells ML, Miralles C, López A, et al. Prevalence of macroprolactin detected by Elecsys 2010. *Horm Res*. 2001;56:87–92.
  10. Bell DA, Hoad K, Leong L, Bakar JA, Sheehan P, Vasikaran SD. A high pressure liquid chromatography method for separation of prolactin forms. *Ann Clin Biochem*. 2012;49:285–8.
  11. Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson MN, Gibney J, Smith TP. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem*. 2006;52:1366–72.
  12. Ram S, Harris B, Fernando JJR, Gama R, Fahie-Wilson M. False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:256–9.
  13. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić J-M, Blajić J, et al. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:28–32.
  14. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273–88.
  15. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:308–19.
  16. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: Application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem*. 2003;49:1504–9.
  17. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am J Med*. 1985;78:346–50.
  18. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: Prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol*. 2009;71:702–8.
  19. Overgaard M, Pedersen SM. Serum prolactin revisited: parametric reference intervals and cross platform evaluation of polyethylene glycol precipitation-based methods for discrimination between hyperprolactinemia and macroprolactinemia. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1744–53.
  20. Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: Evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem*. 2008;54:1673–81.
  21. Whitehead SJ, Cornes MP, Ford C, Gama R. Reference ranges for serum total and monomeric prolactin for the current generation Abbott Architect assay. *Ann Clin Biochem*. 2015;52 Pt 1:61–6.
  22. Wallace IR, Satti N, Courtney CH, Leslie H, Bell PM, Hunter SJ, et al. Ten-year clinical follow-up of a cohort of 51 patients with macroprolactinemia establishes it as a benign variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3268–71.