

## *Puesta al día: pruebas de laboratorio en Endocrinología y Nutrición*

# Diagnóstico bioquímico del exceso de secreción de prolactina

EUGENIO BERLANGA

*Laboratorio. UDIAT-Centre Diagnòstic. Corporació Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí-Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.*

### BIOCHEMICAL DIAGNOSIS OF PROLACTIN SECRETION EXCESS

Prolactin (PRL) acts mainly on the mammary gland, initiating and maintaining lactation. Excess PRL secretion occurs in both men and women and manifests clinically with sexual or reproductive dysfunction or galactorrhea. When hyperprolactinemia is detected, the main aim is to establish or rule out the presence of a PRL-secreting pituitary adenoma.

In general, hormone secretion levels can be evaluated using baseline PRL determinations without the need for stimulation or suppression tests to establish or confirm the biochemical diagnosis. The conditions under which the blood sample is extracted must be strictly controlled for correct interpretation of the results.

In healthy individuals, PRL circulates in blood in three molecular forms, one of which is an antigen-antibody complex composed of PRL and an IgG immunoglobulin called macroprolactin. Although the biological activity and bioavailability of macroprolactin is more limited than those of the monomeric form, this complex is immunoreactive and produces PRL levels that are above the reference range in 10-15% of individuals with hyperprolactinemia. To detect macroprolactin, a method based on polyethylene glycol precipitation is generally used.

*Key words:* Prolactin. Prolactinoma. Macroprolactin. Laboratory methods. Polyethylene glycol.

La prolactina actúa principalmente en la glándula mamaria iniciando y manteniendo la lactación. El exceso de secreción de prolactina se presenta tanto en varones como en mujeres y se manifiesta clínicamente por disfunciones sexuales o reproductivas o galactorrea. En los casos en que se detecta hiperprolactinemia, el principal objetivo es demostrar o descartar la presencia de un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Para valorar la normalidad de la secreción de la hormona son suficientes, en general, las determinaciones basales de prolactina y no se requiere de pruebas de estimulación o frenación para establecer o confirmar el diagnóstico bioquímico. Es preciso controlar estrictamente las condiciones de extracción de la muestra para poder valorar correctamente los resultados.

En individuos sanos, la prolactina circula en la sangre en tres formas moleculares; una de ellas es un complejo antígeno-anticuerpo formado por la prolactina y una inmunoglobulina de la clase IgG, denominado macroprolactina, que, aunque tiene una actividad biológica limitada y menor biodisponibilidad que la forma monomérica, es inmunorreactiva y produce resultados de prolactina por encima del intervalo de referencia en el 10-15% de los casos de hiperprolactinemia. Para detectar la macroprolactina se utiliza, generalmente, un método basado en la precipitación de las proteínas con polietilenglicol.

*Palabras clave:* Prolactina. Prolactinoma. Macroprolactina. Métodos analíticos. Polietilenglicol.

### INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es un péptido de una sola cadena de 199 aminoácidos que contiene 3 puentes disulfuro. El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 6 y parece que se originó a partir de un ancestro común del que provienen también otros genes de proteínas relativamente homólogas, como la hormona de crecimiento (GH), con la que presenta una analogía estructural del 16%, o el lactógeno placentario.

La síntesis de PRL está regulada principalmente por el hipotálamo, bien por un proceso de inhibición mediado por la dopamina, bien por mecanismos de estimulación de la secreción ejercidos básicamente por la tiroliberina (TRH). La oxitocina, la calcitonina, la proteína hipofisaria activadora de la adenilatociclasa u otras moléculas como la endotelina 1 o el factor de transformación del creci-

Correspondencia: Dr. E. Berlanga.  
Laboratorio. UDIAT-Centre Diagnòstic. Corporació Parc Taulí. IU-UAB.  
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: eberlanga@cspt.es

Manuscrito recibido el 24-2-2006 y aceptado para su publicación el 25-5-2006.

miento  $\beta 1$  actúan también aumentando la liberación de PRL, mientras que otros péptidos, como el péptido intestinal vasoactivo, el factor de crecimiento epidérmico o el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), tienen un efecto inhibitorio. Asimismo, los estrógenos aumentan la secreción y activan la expresión del gen<sup>1</sup>.

La PRL actúa principalmente en la glándula mamaria iniciando y manteniendo la lactación y ejerce su acción biológica a través de un receptor de membrana que pertenece a la familia de los receptores de citocinas no ligados a proteínas G<sup>2</sup> que está formado por un dominio extracelular, un dominio transmembrana hidrófugo y un dominio intracelular homólogo al del receptor de GH.

El exceso de secreción de PRL se presenta tanto en varones como en mujeres y se manifiesta clínicamente por disfunciones sexuales o reproductivas y galactorrea. La hipersecreción de PRL llega a producir un estado de hipogonadismo hipogonadotropo al suprimir la pulsatilidad de la secreción de gonadoliberina (GnRH) en el hipotálamo y de gonadotropinas, folitropina (FSH) y lutropina (LH) en la hipófisis, con la consiguiente disminución de las concentraciones en sangre de progesterona y estradiol en la mujer y testosterona en el varón<sup>3</sup>.

## MÉTODOS DE ANÁLISIS DE PROLACTINA

Usualmente la PRL se determina en la mayoría de los laboratorios clínicos mediante técnicas inmunométricas. Los métodos que se utilizan son, por su fiabilidad analítica (imprecisión, inexactitud, sensibilidad, etc.), suficientemente consistentes y no presentan problemas técnicos para la determinación de la hormona. No obstante, los valores de referencia varían en relación con el método analítico que se utilice en el laboratorio, y esto puede dar lugar a errores en la interpretación o en la transferencia de resultados entre laboratorios.

### Condiciones preanalíticas

Las condiciones en las que se encuentra el paciente, previamente y durante la extracción de la muestra, son de extraordinaria importancia a la hora de valorar los resultados de PRL. Diversos factores pueden alterar el resultado analítico y será preciso descartarlos antes de realizar o proseguir con el diagnóstico de un posible adenoma secretor de PRL. Para interpretar correctamente los resultados emitidos por el laboratorio, es necesaria una estrecha colaboración entre el clínico y el bioquímico. Es preciso tener en cuenta varios aspectos:

#### *Variación nictameral y secreción pulsátil*

La extracción basal se ha de realizar al menos 2 h después de que el paciente se haya despertado, ya que durante el sueño aumenta la secreción de la hormona.

La secreción es de tipo circadiano, las concentraciones más altas se alcanzan durante el sueño entre las 2.00 y las 7.00, se produce de forma episódica y exhi-

be una gran pulsatilidad, con alrededor de 14 picos al día. Una extracción basal única podría coincidir con uno de esos valores máximos y podría dificultar la valoración de los resultados; para evitarlo, en casos de difícil interpretación, se puede realizar 3 extracciones, en intervalos de 20 min, y medir la concentración de PRL en *pool* o por separado en las 3 muestras.

#### *Ingesta previa, sobre todo de proteínas y grasas*

Para una correcta extracción de la muestra, el paciente ha de estar en ayunas al menos durante las 12 h previas, ya que la ingestión, sobre todo de proteínas, aumenta la concentración de PRL.

#### *Estrés*

Se ha demostrado, en pacientes sometidos a cirugía con anestesia general, que las concentraciones de PRL se elevan notablemente durante la intervención y permanecen elevadas hasta 24 h después<sup>4</sup>. Una extracción dificultosa o las reacciones vagas que pueden producirse tras la venopunción pueden falsear los resultados; si tales circunstancias se produjeran, es necesario proceder a una nueva extracción con vía intravenosa, 30 min después de haberla colocado.

**TABLA 1. Causas de aumento de la concentración de prolactina en sangre**

Fisiológicas
Embarazo
Lactancia
Sueño
Estrés
Ejercicio físico
Coito
Patológicas
Lesiones del tallo hipotálamo-hipofisario
Tumores
Irradiación
Traumatismos
Hipofisarias
Prolactinoma
Macroadenoma (compresión)
Acromegalia
Cirugía
Traumatismos
Idiopática
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis
Hipotiroidismo primario
Síndrome del ovario poliquístico
Lesiones de la pared torácica. Traumatismos, infecciones, etc.
Macroprolactinemia
Farmacológicas
Agonistas colinérgicos
Anestésicos
Anticonceptivos orales
Anticonvulsivos
Antidepresivos
Antidopaminérgicos
Antihipertensivos
Antihistamínicos H <sub>2</sub>
Estrógenos
Neuropéptidos
Neurolépticos
Opiáceos y sus antagonistas

### Estimulación mamaria

Se han descrito aumentos moderados de la concentración sérica de PRL en mujeres sometidas a estimulación mamaria mediante bomba. Es preciso descartar, en casos de dudosa interpretación, la estimulación mamaria previa a la extracción.

### Ingesta de fármacos

Es conveniente realizar una historia clínica precisa para descartar la ingesta de los fármacos que se mencionan en la tabla 1, que pueden causar el aumento de la concentración plasmática de PRL.

### Unidades para la expresión de los resultados utilizadas por el laboratorio y estándar utilizado en la calibración

Las unidades que se utilizan para la expresión de los resultados pueden ser distintas de un laboratorio a otro, y esto puede tener repercusiones cuando un paciente es atendido en diferentes centros sanitarios, por la discrepancia de los valores numéricos. Además, cuando se pretende intercambiar resultados entre laboratorios que utilizan unidades distintas, hay que tener en cuenta que el factor de conversión varía con relación al estándar que se utilice para la calibración. Por ejemplo, para transformar los valores obtenidos en ng/mL a mU/L, si los calibradores utilizados están estandarizados con el tercer estándar internacional 84/500 de la OMS, que es el que se emplea más frecuentemente, el factor de conversión es 21,20; pero este factor cambia cuando se utilizan calibradores estandarizados con otros materiales de referencia<sup>5,6</sup>. Es indispensable, en definitiva, solicitar al laboratorio este factor de conversión cuando se precise transformar resultados en función de las unidades de medida.

### Lesiones de la pared torácica

Por último, se ha de descartar las infecciones o los traumatismos de la pared torácica porque pueden producir resultados falsos e inducir a errores.

### Estabilidad de la muestra

Para la determinación analítica se aconseja utilizar suero, aunque se puede utilizar también muestras de plasma (heparina, ácido edético, etc.). En sangre recogida en tubos sin anticoagulante, es estable durante 2 días. Después de la centrifugación de la sangre, el suero se debe procesar antes de 24 h si se conserva a 20-25 °C, antes de 3 días conservado entre 4 y 8 °C y antes de 1 año si se guarda a -20 °C<sup>7</sup>.

## HIPERPROLACTINEMIA

La elevación de la concentración plasmática de PRL puede deberse a múltiples causas (tabla 1); no obstante, en los casos en que se detecta hiperprolactinemia,

el principal objetivo es demostrar o descartar un adenoma hipofisario secretor de PRL. Para valorar la normalidad de la secreción de la hormona son suficientes, en general, las determinaciones basales de PRL y no se requiere de pruebas de estimulación o frenación para establecer o confirmar el diagnóstico bioquímico.

### Prolactinoma

Los adenomas secretores de PRL, prolactinomas, son los tumores hipofisarios que se observan con mayor frecuencia, con una incidencia anual de 6:100.000, sin tener en cuenta los microadenomas que se descubren en un 23-27% de las autopsias indicadas en patologías no relacionadas con el exceso de secreción de PRL. Se clasifican en microprolactinomas cuando tienen un diámetro inferior a 10 mm y macroprolactinomas cuando son mayores de 10 mm.

El tamaño del tumor se correlaciona positivamente con las concentraciones plasmáticas de PRL, de modo que los valores basales por encima de 200 ng/mL indican, aunque no son concluyentes, un tumor hipofisario secretor de PRL<sup>8</sup>. En este tipo de tumores, puede llegar a producirse, cuando se utilizan métodos no competitivos, el llamado efecto prozona (efecto "gancho" o efecto "hook") que origina, en sueros con elevadísimas concentraciones de PRL, resultados falsamente bajos. En estos casos es necesario repetir la determinación después de la dilución de la muestra<sup>9</sup>. Asimismo, en pacientes en los que se ha detectado un macroadenoma, el hallazgo de concentraciones plasmáticas por debajo de 200 ng/mL indica que el tumor, con mucha probabilidad, no es productor de PRL.

Cuando en pacientes en quienes clínicamente se sospecha un prolactinoma se encuentran valores de PRL por encima del intervalo de referencia, una vez descartadas todas las posibles causas de hiperprolactinemia no debida a tumor hipofisario, el diagnóstico se confirma mediante pruebas de imagen, resonancia magnética o tomografía. El tratamiento de los prolactinomas se realiza de forma escalonada con fármacos agonistas dopaminérgicos, cirugía y radioterapia y/o estrógenos.

### Macroprolactinemia

En individuos sanos, la prolactina circula en la sangre en tres formas moleculares: un 85-95%, en la forma monomérica de una masa molecular de 23 kDa; un 10-15%, en otra forma de 50 kDa denominada *big-PRL*; por último, se encuentra en pequeñas cantidades un complejo antígeno-anticuerpo de aproximadamente 150 kDa formado por la prolactina y una inmunoglobulina de la clase IgG, denominado *big-big-PRL* o macroprolactina.

Cuando el suero de un paciente con hiperprolactinemia contiene mayoritariamente la forma *big-big-PRL*, se reconoce con el término de macroprolactinemia<sup>10</sup>. Esta forma molecular, aunque tiene una actividad biológica limitada y menor biodisponibilidad que la forma

monomérica<sup>11,12</sup>, es inmunorreactiva y produce resultados de PRL por encima del intervalo de referencia.

La macroprolactinemia puede ser la causa de la elevación de la concentración de PRL en un 10-15% de los casos de hiperprolactinemia, con series que alcanzan hasta el 40%; para detectarla y evitar errores en la interpretación de resultados, se ha recomendado realizar un cribado de todos los sueros que presentan hiperprolactinemia<sup>13</sup>.

### *Estudio de la macroprolactinemia*

El método de referencia para el estudio de la macroprolactina es la cromatografía de filtración en gel. No obstante, es un método que, por su coste, tiempo de realización y practicabilidad, no es asequible para la mayoría de los laboratorios clínicos y, en consecuencia, se han descrito otros métodos de detección: inmunoprecipitación, ultrafiltración y precipitación con polietilenglicol 6000 (PEG). Este último es el que más se utiliza y es un procedimiento relativamente sencillo, basado en el cálculo del porcentaje de recuperación de los valores de PRL en suero después del tratamiento de la muestra con polietilenglicol para conseguir la precipitación de la macroprolactina. Este método ha sido validado respecto a la cromatografía<sup>14-16</sup> y consiste en mezclar adecuadamente, a partes iguales, una solución de PEG al 25% con suero del paciente. Después de la centrifugación, se mide la concentración de PRL en el sobrenadante y este resultado se corrige por el factor de dilución. Se calcula, finalmente, el porcentaje de recuperación del resultado obtenido en el sobrenadante respecto al resultado obtenido en el suero antes del tratamiento con PEG y se informa en porcentaje.

La interpretación de los resultados está sujeta a controversias. Se propuso, utilizando un método inmunofluorimétrico, que los valores inferiores al 30% indicarían macroprolactinemia y los superiores al 65%, que no hay macroprolactinemia, mientras que entre el 30 y el 65% no serían concluyentes y se debería estudiar el suero mediante cromatografía de filtración en gel<sup>14</sup>, pero en otros trabajos, utilizando el mismo método, se postula estrechar este margen, ya que se ha encontrado que recuperaciones  $\leq 40\%$  serían indicativas y  $> 50\%$ , no indicativas de macroprolactinemia<sup>15,17</sup>, e incluso se ha señalado que con valores de corte del 50% se puede obtener resultados aceptables<sup>16</sup>.

Recientemente se ha propuesto una definición más rigurosa<sup>13</sup> basada en que los valores de PRL monomérica encontrados en el sobrenadante después de la precipitación con PEG de la macroprolactina, deberían ser contrastados con el intervalo de referencia específico obtenido procesando sueros normoprolactinémicos tratados con PEG de forma similar.

### *Variabilidad técnica*

Existe una gran variabilidad de los resultados de PRL en los sueros que contienen macroprolactina en relación con el inmunoanálisis que se utilice para la determina-

ción y se encuentra, en los mismos sueros procesados por diferentes métodos, resultados de PRL "total" de 2,3 a 7,8 veces más altos que el valor de la PRL monomérica de esos sueros, y se puede establecer una estratificación de los métodos según su reactividad, alta, media o baja, a la macroprolactina<sup>18</sup>. En ese mismo estudio se indica, además, que la interferencia que produce el PEG en algunos de los inmunoanálisis que se utilizan habitualmente podría limitar su aplicación generalizada y, en consecuencia, las condiciones de utilización de este procedimiento deben ser controladas y estandarizadas adecuadamente para cada método analítico.

### *Pruebas de imagen*

La prevalencia de alteraciones en las pruebas de imagen, resonancia magnética o tomografía, a las que se han sometido los pacientes con macroprolactinemia, no muestra diferencias con respecto a la población general, lo que indica que la incidencia de adenomas es también similar en ambas poblaciones<sup>19</sup>. Además, también se ha comprobado<sup>20</sup> que sólo el 21% de los pacientes con macroprolactinemia presentan alteraciones en las pruebas de imagen, frente a un 75% de los pacientes con hiperprolactinemia no debida a macroprolactina. Estos hallazgos indican que los estudios con pruebas de imagen de los pacientes con macroprolactinemia no aportan más información, son caros y exponen al paciente a irradiación; por lo tanto, es aconsejable individualizar cada caso y no realizarlos sistemáticamente.

### *Significación clínica*

En diversos trabajos se ha demostrado que la actividad biológica de la macroprolactina es escasa posiblemente como consecuencia de su elevada masa molecular, que le impide atravesar el endotelio capilar<sup>11,12</sup>. Del mismo modo, esta baja actividad viene avalada también por el hallazgo en pacientes con macroprolactinemia de concentraciones de estradiol (E2) y LH significativamente más altas que en los pacientes con hiperprolactinemia por otras causas<sup>13</sup>, lo que demuestra la escasa acción de la macroprolactina sobre la hipófisis. Por otra parte, las proporciones de macroprolactina permanecen invariables durante largos períodos de tiempo tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados con agonistas dopaminérgicos<sup>21</sup> y la supresión de la hiperprolactinemia con estos fármacos tiene escaso efecto en las disfunciones menstruales de las pacientes con macroprolactinemia, en contraposición a la mejoría que se observa en el grupo de pacientes con elevación de la PRL monomérica<sup>22</sup>. Todos estos datos parecen demostrar que los pacientes en quienes se ha encontrado asociación de macroprolactinemia con signos y síntomas propios del exceso de secreción de PRL<sup>13</sup> podrían presentar coincidentemente macroprolactinemia y otra causa de hiperprolactinemia. No obstante, el verdadero significado clínico de la macroprolactinemia está todavía por demostrarse. Serían necesarios más estudios

prospectivos a largo plazo, con un número suficiente de casos, en los que se investigue los efectos del tratamiento en los signos y síntomas clínicos que se presentan y la aparición de adenomas en estos pacientes<sup>21</sup>.

### Otras causas de hiperprolactinemia

Ante un cuadro de aumento de secreción de PRL es necesario descartar, aparte de la administración de fármacos, enfermedades sin lesión del eje hipotálamohipofisario que pueden producir hiperprolactinemia; se debe investigar estas afecciones para descartar un prolactinoma<sup>23</sup>.

1. Hipotiroidismo primario. Se ha descrito que un 20% de estos pacientes presentan elevación de PRL presumiblemente a causa del aumento de la secreción de TRH.

2. Insuficiencia renal crónica. Se encuentran elevadas concentraciones plasmáticas de PRL en pacientes que presentan insuficiencia renal crónica o están en diálisis y se ha propuesto que se debería a la disminución de la velocidad de filtración glomerular.

3. Síndrome del ovario poliquístico. Se encuentra un aumento leve de la secreción de PRL en un 30% de los casos, aunque no se ha establecido una relación de causa y efecto entre ambas afecciones.

4. Insuficiencia hepática. Por disminución del aclaramiento hepático de la molécula.

5. Traumatismos o irradiación craneales.

### BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S, Kleinberg DL. Adenohipófisis. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editores. Williams tratado de endocrinología. 10.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Madrid: Elsevier; 2003. p. 220-34.
- Casamitjana R. Bioquímica y características analíticas de las hormonas proteicas. En: Gaya J, Berlanga E, directores. Estudio de la función gonadal y de la fertilidad en el laboratorio clínico. Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2001. p. 27-40.
- Audí L. Fisiopatología del hipotálamo y la hipófisis. En: Gaya J, Berlanga E, directores. Estudio de la función gonadal y de la fertilidad en el laboratorio clínico. Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2001. p. 78-80.
- Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35:840-51.
- World Health Organization. Blood products and related biologicals. International reference materials [citado 27 Ene 2006]. Disponible en: [http://www.who.int/bloodproducts/ref\\_materials](http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials)
- National Institute for Biological Standards and Control. Products [citado 27 Ene 2006]. Disponible en: <http://www.nibsc.ac.uk/products/directorylist.asp>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Catálogo de pruebas de los laboratorios clínicos [citado 24 Mar 2006]. Disponible en: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/memorias/pdf/catalogoa.pdf>
- Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol.* 2003;2:23-32.
- Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:47-52.
- Schlechte JA. The macroprolactin problem [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5408-9.
- Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:258-64.
- Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with a excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinaemia and spontaneous conception. *Fertil Steril.* 1982;38:625-8.
- 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.
- Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem.* 1998;44:1758-9.
- Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol.* 1999;51:119-26.
- Fahie-Wilson MN. Polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem.* 1999;45: 436-7.
- Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2743-6.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5410-5.
- Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med.* 1990;112:925-31.
- Hauche OM, Rocha AJ, Maia ACM, Maciel RMB, Vieira GH. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol.* 2002;57:327-31.
- Rodríguez-Espinosa J, Vanrell C, Zapico E, Martínez S, Murugo M, González-Sastre F. Cambios en la proporción de macroprolactina durante el seguimiento de pacientes macroprolactinémicos. *Quim Clin.* 2004;23:127-31.
- Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential [editorial]. *Clin Chem.* 2003;49:1434-6.
- Wallach J. Interpretación de las pruebas de laboratorio. Barcelona: Masson; 1998. p. 796-8.