

Características clínicas y manejo de la macroprolactinemia como causa de hiperprolactinemia

Clinical Characteristics and Management of Macroprolactinemia as Cause of Hyperprolactinemia

Humberto García Lizaso,^I Yudith García García^{II}

^I Policlínico Universitario Docente Cerro. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La macroprolactinemia se define como la presencia de cantidades elevadas de esta isoforma de la prolactina en suero, en conjunto con concentraciones normales de prolactina monomérica. Se trata de una entidad bastante común, considerada entre las tres primeras causas de hiperprolactinemia. Su origen parece responder a mecanismos autoinmunes y el seguimiento de los pacientes afectos durante periodos de 10 años ha demostrado que es una condición crónica. La prueba de elección para el diagnóstico es la cromatografía líquida en columna de gel, pero este es un método costoso que generalmente es suplido por la prueba de precipitación con polietinglicol. Por mucho tiempo ha prevalecido el concepto de que estos pacientes son esencialmente asintomáticos, pero reportes recientes señalan la presencia de síntomas de hiperprolactinemia como parte significativa del cuadro, aunque la literatura actual muestra criterios divergentes. En estos pacientes la realización de resonancia magnética nuclear hipofisaria parece ser un procedimiento innecesario, basado en la escasa frecuencia de resultados positivos. El tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos muestran respuestas contradictorias en cuanto a la desaparición de los síntomas y la normalización de los niveles de prolactina. Por tanto, la inexistencia de un consenso en la literatura científica en lo referente a las manifestaciones clínicas y el manejo, obliga a una conveniente valoración individual de cada caso.

Palabras clave: macroprolactinemia; macroprolactina; hiperprolactinemia.

ABSTRACT

Macroprolactinemia is defined as the presence of high quantities of this prolactin isoform in serum, together with normal concentrations of monomeric prolactin. It is a common entity, considered among the three first causes of hyperprolactinaemia. The origin seems to respond to autoimmune mechanisms and the affected patients follow-up during ten years periods has shown that it is a chronic condition. The standard gold test to the diagnostic is gel-filtration chromatography, but it is an expensive method that is generally supplanted by the polyethylene glycol precipitation test. During a long time, the concept that these patients are essentially asymptomatic has prevailed, but recent reports stamp the presence of hyperprolactinemia symptoms as a significant part of the entity, although current literature shows divergent criteria. In these patients, performing pituitary magnetic resonance seems to be an unnecessary procedure, based on the rare frequency of positive results. Pharmacological treatment with dopamine agonists shows contradictory responses with regard to symptoms disappearance and prolactin levels normalization. Therefore, the lack of consensus in the scientific literature with regard to the clinical manifestations and the management, requires a convenient individual assessment of each case.

Keywords: macroprolactinemia; macroprolactin; hyperprolactinemia.

INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) está constituida por una sola cadena peptídica originada fundamentalmente en las células lactotrópicas de la hipófisis. También es producida en tejidos extra pituitarios como útero, tejido adiposo, piel, neuronas, glándula mamaria, células del sistema inmune, entre otros, donde cumple funciones esencialmente paracrinas.¹ Puede ser constatada en suero como distintas isoformas:²⁻⁴

- PRL monomérica (23 kDa). Representa el 80-95 % del total de PRL y es la que cuenta con mayor actividad biológica *in vivo*.

- PRL dimérica (48-56 kDa). Denominada también *Big PRL*, constituye del 15 al 30 % del total de PRL.

- PRL polimérica (> 150 kDa). También conocida como *Big big PRL* o macroprolactina. En condiciones normales representa entre 0 y 10 % de toda la PRL que circula en sangre.

Además de estas, una modificación en la molécula de PRL ocurrida en la hipófisis puede llevar a la aparición de formas adicionales, incluyendo variantes glucosiladas, fosforiladas y de menor peso molecular resultado de proteólisis.⁵

La presencia de todas estas variantes es probablemente la responsable de algunas de las acciones pleiotrópicas y de los diferentes efectos de la hormona.³

El aumento de los niveles de la hormona en suero causa un cuadro dado por galactorrea e inhibición de los niveles de gonadotropinas hipotálamicas, con la consiguiente anovulación y trastornos menstruales en la mujer y disminución de la libido e impotencia en el hombre.⁵

El término macroprolactinemia hace referencia esencialmente a las cantidades elevadas de esta isoforma en suero en conjunto con concentraciones normales de PRL monomérica.⁶ Sin embargo, aunque existen pacientes en los que la macroprolactinemia por sí sola justifica la hiperprolactinemia detectada, en otros casos pueden coexistir las dos situaciones: macroprolactinemia e hiperprolactinemia monomérica.⁷

La macroprolactinemia denota un cuadro que a pesar de ser considerado "benigno" por muchos autores,^{2,8,9} constituye una causa frecuente de hiperprolactinemia. El acercamiento a este fenómeno debe ser tomado en cuenta, pues a pesar de que hace casi cuatro décadas que comenzó a mencionarse, se mantiene como un proceso muy frecuente no del todo dilucidado, con resultados contradictorios en los diferentes estudios clínicos y cuya etiología, fisiopatología, evaluación y abordaje en general difieren de la hiperprolactinemia causada por la isoforma monomérica.³ Esto justifica que deba ser un cuadro conocido por endocrinólogos, ginecobstetras y médicos generales.

HISTORIA

En 1981 *Whittaker y otros* reportaron el primer caso registrado de la entidad con el estudio de una mujer que a pesar de tener valores supra fisiológicos de PRL, carecía de síntomas como amenorrea y galactorrea. El análisis de la PRL sérica arrojó que más de un 90 % de la misma estaba dado por una fracción de elevado peso molecular. En 1982, *Anderson y otros* sugirieron que la ausencia de actividad biológica *in vivo* de dicha fracción, podría ser el resultado de que el tamaño de la molécula impedía el paso a través del endotelio capilar hasta las células diana.

En 1985, se utiliza por primera vez el término "macroprolactinemia" para describir el cuadro de un paciente que en los últimos tres años había mantenido niveles de PRL sérica llamativamente elevados, entre 350 y 400 ng/mL, tal y como ocurría en los casos de adenomas pituitarios, con la salvedad de que en este en particular la tomografía axial computarizada no mostraba alteraciones hipofisarias.

Sin embargo, el análisis de la PRL por cromatografía arrojaba que más del 85 % de esta tenía un peso molecular mayor a 100 kDa.^{6,7} A partir de aquí, comienzan a desarrollarse una serie de estudios involucrados en el estudio de pacientes con una disociación entre los valores elevados de PRL que presentaban y la ausencia o escasas de síntomas de hiperprolactinemia. Esto permitió en gran medida que el espectro de las denominadas hiperprolactinemias idiopáticas se redujese notablemente.

Prevalencia

Junto con los prolactinomas y el uso de antagonistas dopaminérgicos, la macroprolactinemia está entre las tres primeras causas de hiperprolactinemia,² por lo que es un hallazgo bastante común en la práctica de la endocrinología. Su prevalencia exacta se desconoce, se recogen cifras entre la población hiperprolactinémica que, según la población estudiada y el método utilizado, pueden ir desde 9 % hasta 46 %, ^{2,6,10-12} y entre la población normoprolactinémica desde 0,1 % hasta 0,2 %, ¹¹ aunque otros señalan cifras de 3,68 %.⁶ Por otra parte, el fenómeno se presenta en ambos sexos, aunque las mujeres representan 89 % de los casos publicados, y entre individuos de todas las edades, incluyendo sujetos de más de 65 años y menos de 12.¹¹

Fisiopatología

La macroprolactina es un complejo antígeno -anticuerpo conformado fundamentalmente por PRL monomérica e inmunoglobulina IgG unidos de forma no covalente, aunque también puede estar dada por PRL monomérica unida a inmunoglobulina A y por PRL monomérica glucosilada, estos últimos son más frecuentes en presencia conjunta de prolactinomas.^{2,13}

Aunque la presencia de autoanticuerpos no es infrecuente en la patología endocrina, en la mayoría de los casos se trata de enfermedades autoinmunes en las cuales los anticuerpos están relacionados con la propia enfermedad, lo que no parece ser el caso en las pacientes aquí estudiadas.⁴ Se conoce que la formación de estos complejos es un fenómeno post secretorio y extrapituitario que ocurre en el espacio intravascular,^{5,14} pero el mecanismo exacto que desencadena su génesis aún se desconoce.³ Lo más probable es que su origen esté dado por fenómenos autoinmunes.

Al parecer cambios postraduccionales dados por glucosilación y fosforilación de algunas partes de la molécula de PRL podrían crear nuevos epítopos en la molécula. Esto promueve un estímulo antigénico crónico y su correspondiente respuesta autoinmune.^{2,3,6,15} Se ha señalado que el examen de las subclases de anticuerpos IgG muestra un predominio de las formas IgG 4, las cuales usualmente juegan un rol importante en los procesos alérgicos, lo que sugiere la posibilidad de un fenómeno de estimulación crónica por parte de la PRL con la consiguiente formación de los inmunocomplejos.^{2,6} Otro elemento a favor de una base autoinmune lo constituye el que algunos estudios asocien la macroprolactinemia con entidades como el lupus eritematoso sistémico y enfermedades tiroideas de este tipo,^{2,9,11} aunque otros niegan dicha relación.⁴

Al parecer, a pesar de tener cierto grado de actividad biológica *in vitro*, la molécula de macroprolactina carece de la totalidad de la misma *in vivo*; aunque ello es aun controvertido.^{2,16} La bioactividad de la macroprolactina medida a través del ensayo de la proliferación de células Nb2 en la rata es comparable con la bioactividad de la PRL monomérica. Sin embargo, cuando la bioactividad es medida con modelos histológicos humanos, por ejemplo, líneas celulares derivadas del riñón de embriones, la actividad biológica de la macroprolactina se encuentra reducida.¹⁷

Se cree que la aparente ausencia o escasa bioactividad de la macroprolactina está determinada por los siguientes elementos:

- El elevado peso molecular de la macroprolactina hace que esta se mantenga confinada al espacio intravascular.¹⁸ Esto determina que no pueda tener contacto con los receptores de las células diana de la hormona tanto periférica como centralmente.²
- La unión de los anticuerpos a la molécula de PRL ocurre en epítomos cercanos a los sitios de asociación con el receptor de la célula diana, lo que impide la asociación hormona-receptor.⁶

Esto sugiere que, al ser la macroprolactina un complejo formado por PRL monomérica asociada a una molécula de IgG, la misma debe ser considerada como no disponible biológicamente *in vivo*, en lugar de bioinactiva.⁵

Estos pacientes usualmente tienen valores moderadamente elevados de PRL medidos por los métodos radioinmunológicos clásicos. Se ha señalado que la hiperprolactinemia viene determinada por las siguientes razones:

- Como las moléculas de macroprolactina se mantienen dentro del espacio intravascular, no pueden involucrarse en el mecanismo de regulación de asa corta que lidera la secreción de la hormona y de esta manera no son capaces de inhibir la liberación por las células lactotropas. Sin embargo, cuando la concentración de PRL libre excede la concentración normal de PRL, el mecanismo de *feedback* negativo comienza a operar para normalizar los niveles de PRL libre monomérica, los cuales usualmente se encuentran dentro de un rango normal en sueros macroprolactinémicos.²
- El elevado peso molecular de la macroprolactina interfiere con su aclaramiento renal.^{2,18} Mientras que cerca del 80 % de la PRL monomérica es eliminada de la circulación en un período de seis horas, apenas 20 % de la macroprolactina es eliminada en igual lapso de tiempo.⁵ De esta forma se acepta que la macroprolactinemia es un fenómeno que ocurre fundamentalmente por disminución en su aclaramiento, más que por una producción exagerada.⁶

CUADRO CLÍNICO

El seguimiento de los pacientes afectados por periodos de hasta 10 años ha demostrado que la macroprolactinemia es una condición de curso crónico que se desarrolla antes de la edad media de la vida.^{11,19}

Los primeros hallazgos de mujeres con elevadas concentraciones de PRL sin apenas sintomatología acompañante correspondían a casos en los que la hiperprolactinemia se producía principalmente a expensas de un predominio de macrocomplejos de PRL (lo que hoy conocemos como macroprolactinemia), por lo que se extendió el concepto de que estas pacientes eran esencialmente asintomáticas.^{3,9,20-22} Matos y otros reportaron que de 10 000 individuos estudiados, la macroprolactinemia fue identificada en 0,4 % de los casos y que todos estos carecían de síntomas.⁵ Sin embargo, cada vez aparecen más reportes que señalan la presencia de síntomas de hiperprolactinemia en estos pacientes.

Can y otros obtuvieron que en una serie de 84 mujeres con diagnóstico de hiperprolactinemia, 31 presentaban macroprolactinemia (Grupo 1) y el resto una verdadera prolactinemia (Grupo 2). Al final del estudio el Grupo 1 arrojó una incidencia de casos asintomáticos de 16,9 % en contraposición al 6,9 % del Grupo 2; pero la presencia de sintomatología (galactorrea y oligomenorrea/amenorrea) tuvo igual frecuencia entre ambos.²³

Por su parte, *Chih-Chin Lu y Ching-Jung Hsieh* informan que en un grupo de 58 mujeres y 8 hombres hiperprolactinémicos, en 21,4 % se llegó al diagnóstico de macroprolactinemia y en 78,6 % de hiperprolactinemia monomérica, con una frecuencia de sintomatología entre ambos bastante similar: 20 % frente a 31 % y 66,7 % frente a 77,6 %, en relación con la galactorrea y los trastornos menstruales, respectivamente. Además, 100 % de los hombres presentó impotencia.¹⁶

En correspondencia con lo anterior, la investigación publicada en 2013 por *Thirunavakkarasu K y otros* también ratificaban la presencia de oligomenorrea y galactorrea en mujeres con macroprolactinemia, aunque en una prevalencia mucho menor en comparación con aquellas con verdadera hiperprolactinemia (46 frente a 14 % y 30 frente a 5 %, respectivamente).¹²

De esta manera son múltiples los estudios que aseguran que sí pueden identificarse manifestaciones clínicas en los pacientes con macroprolactinemia.

Algunos autores argumentan que la sintomatología en estos casos es algo coincidente con la presencia de valores elevados de PRL libre, como resultado de la concomitancia con otras entidades como poliquistosis ovárica, uso de fármacos antagonistas de la dopamina, síndrome climatérico, etc.^{2,5,24} Sin embargo, *Olukoga y otros* plantean que los complejos de macroprolactina pudieran en algunos casos disociarse, dejando libre a la PRL monomérica, con la consiguiente aparición de síntomas.^{2,6}

Por ende, dada la coincidencia de sintomatología que al parecer puede haber entre pacientes con concentraciones altas de macroprolactina y aquellos con títulos elevados de PRL monomérica, la ausencia o escasas de manifestaciones clínicas en un paciente hiperprolactinémico, no parecen ser los únicos elementos que deban ser tenidos en cuenta para hacer diagnóstico de macroprolactinemia, a fin de evitar errores diagnósticos y terapéuticos. Ello obligaría a la realización de pruebas de escrutinio a todas las muestras con hiperprolactinemia para detectar la presencia de macroprolactina e informar de la concentración de PRL monomérica.^{1,7}

Diagnóstico bioquímico

En pacientes con macroprolactinemia, los niveles de PRL solo alcanzan niveles medianamente elevados, usualmente entre 25 y 100 ng/mL, tal y como puede ocurrir en muchas causas de hiperprolactinemia, de forma que ello no orienta definitivamente hacia un diagnóstico de la entidad.^{8,25} Dado que las pruebas de radioinmunoanálisis convencionales no son capaces de cuantificar las distintas isoformas de PRL presentes en suero, esto también determina que sean inútiles en la identificación de la macroprolactinemia.

La prueba de elección para el diagnóstico es la cromatografía líquida en columna de gel (CLCG).^{2,6,7} La misma permite la separación de las distintas isoformas de PRL de acuerdo a su peso molecular. Convencionalmente se diagnostica macroprolactinemia con este método cuando más del 30-60 % de la PRL del suero está representado por esta isoforma. El valor de corte usualmente utilizado es 50 %. Este presenta la desventaja de que puede haber disociación del complejo PRL-IgG durante la migración del gel, lo que puede llevar a subestimaciones de los valores de macroprolactina presentes en suero.⁵ Al tratarse de una prueba diagnóstica costosa, trabajosa y que requiere de considerables habilidades técnicas, la mayoría de los laboratorios buscan llegar al diagnóstico con el uso de otros procedimientos.^{4,11}

Puede utilizarse la separación de la macroprolactina por inmunoprecipitación con proteína A (PA) y proteína G (PG), la cual se basa en la alta afinidad de las mismas por la IgG humana. Después de incubación, los inmunocomplejos presentes en suero y formados por PA y PG con la macroprolactina son precipitados por centrifugación y la concentración de PRL monomérica que queda como sobrenadante es medida. No obstante, a pesar de lo práctico de la prueba y de que la misma es bastante precisa, se ha señalado que el tratamiento del suero con PA y PG origina una significativa sobrestimación de la concentración de PRL monomérica.⁶

La separación de la macroprolactina por medio de la ultrafiltración se basa en el paso de la PRL a través de una membrana que retiene selectivamente partículas de acuerdo a su peso molecular, carga eléctrica y estructura tridimensional. Aunque representa una alternativa práctica a la CLCG, las concentraciones de PRL entre ambos métodos pueden variar considerablemente.⁶

La prueba de precipitación con polietilenglicol (PEG) se prefiere al ser está más simple, barata, rápida y fácilmente reproducible. Basado en lo anterior es el medio diagnóstico más utilizado según la literatura y el que muestra mayor correlación con la CLCG, dejándose el resto de los métodos para la confirmación y clarificación del diagnóstico.²⁶ Sin embargo, tiene el inconveniente de que puede precipitar además cierta cantidad de PRL monomérica sobreestimando la concentración de macroprolactina.⁷ Este método fue inicialmente utilizado para detectar anticuerpos antiinsulina y se basa en la propiedad que tiene el polietilenglicol de inducir la precipitación de proteínas de elevado peso molecular.^{6,26} Inicialmente, se mide la concentración total de PRL en suero y posteriormente se agrega solución con un 25 % de PEG al mismo, tras lo cual, una vez producida la precipitación, se cuantifican la PRL libre que queda en el sobrenadante y la fracción que corresponde a la macroprolactina.⁵

Se considera que una recuperación de la PRL en el sobrenadante inferior al 40 % de su valor inicial indica la presencia de macroprolactinemia,^{4,6,27} aunque algunos autores dan como diagnósticos valores menores a 50 %.^{9,11} Por el contrario, valores superiores a 60 % permiten descartar el diagnóstico. Quedaría, por tanto, una zona "gris" entre ambos valores (40 y 60 %), y en estos pacientes podría considerarse la necesidad de su medición por métodos cromatográficos.⁴

Estudios imaginológicos

Siguiendo lo planteado por muchos autores, la realización de resonancia magnética nuclear (RMN) en los pacientes con macroprolactinemia parece ser un procedimiento innecesario. El estudio publicado por *Chih-Chin Lu* y *Ching-Jung*

Hsieh, ya comentado, reportó que cuatro de los 15 pacientes macroprolactinémicos (26,7 %) presentaban lesiones hipofisarias (tres presentaban un microadenoma y uno una silla turca vacía), mientras que cuatro de los 55 con hiperprolactinemia monomérica presentaban macroadenomas (7 %), 32 microadenomas (58,2 %) y en 19 no se identificaban alteraciones (34,5 %).¹⁶ Por otra parte, *Patricia Coelho de Soárez y otros* plantean que en un grupo de 37 pacientes con macroprolactinemia, 34 (91,9 %) carecía de lesiones objetivables con RMN;²⁸ y *Jeske W y otros* que de un total de 140 pacientes con igual diagnóstico, solo 7 presentaba hipertrofia pituitaria y 6 un adenoma hipofisario (9,28 %).²⁶

Basado en lo anterior, se puede inferir que un gran porcentaje de los sujetos con macroprolactinemia presenta imágenes hipofisarias normales. El descubrimiento de adenomas en estos pacientes carece de relevancia, ya que proporciones similares (10-20 %) se encuentran como tumoraciones incidentales en pruebas de imagen realizadas sobre grupos de individuos normales.¹³ Por ende, el hallazgo de una macroprolactinemia que no tiene probada repercusión patológica, asociada a alteraciones mínimas en las pruebas de imagen, no parece tener mayor trascendencia que el hallazgo de microadenomas hipofisarios incidentales en la población con PRL normal.⁹

Respuesta al tratamiento

El tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos (AD) muestra resultados contradictorios en cuanto a la desaparición de síntomas y la normalización de los niveles de PRL.

Clásicamente, la macroprolactinemia ha sido considerada una causa de resistencia a AD.^{6,9} Lo anterior ha sido demostrado en estudios como el de *Chih-Chin Lu y Ching-Jung Hsieh*, el cual no halló cambios en las manifestaciones clínicas ni disminución en los niveles de PRL de su grupo de pacientes macroprolactinémicos luego del tratamiento con 1 mg semanal de cabergolina durante un año, a diferencia de aquellos pacientes con verdadera hiperprolactinemia.¹⁶

Sin embargo, en contradicción con lo anterior, *Suliman y otros* comprobaron que la mayoría de las pacientes con macroprolactinemia y galactorrea mostraban mejoría en su sintomatología durante el tratamiento con AD, no así aquellas con macroprolactinemia y oligomenorrea.¹³ No obstante, es sabido que los pacientes normoprolactinémicos con galactorrea "idiopática" responden al tratamiento con AD.⁵ Por su parte, *Vallette-Kasic S y otros* al estudiar a 106 pacientes con macroprolactinemia, mostraron que la PRL regresaba a la normalidad en 21 de los 45 pacientes tratados.¹¹

La desaparición de los síntomas luego del tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD), sugeriría una actividad biológica *in vivo* de la macroprolactina similar a la PRL monomérica. Por otra parte, la disminución de los niveles de macroprolactina luego del tratamiento con AD observada en algunos pacientes pudiese sugerir un origen tumoral en estos raros casos.¹⁰

Por tanto, dado que la respuesta al tratamiento dopaminérgico muestra resultados discordantes, sería conveniente revisar periódicamente la necesidad de terapéutica y retirar en caso de no haber mejoría sintomática.⁵

CONCLUSIONES

La alta prevalencia de la macroprolactinemia justifica que sea tenida en cuenta como una importante causa de hiperprolactinemia. Esto, unido a la falta de un criterio uniforme en cuanto a los hallazgos clínicos y la necesidad de tratamiento, obligaría a la realización de pruebas de escrutinio en todos los pacientes hiperprolactinémicos para poder llegar al diagnóstico de la entidad.

En caso de imposibilidad de llevar a cabo estas pruebas, y aunque los enfoques actuales son contradictorios, se pudiera sospechar su presencia en pacientes con niveles moderadamente elevados de PRL hallados con los métodos radioinmunológicos clásicos y:

- 1) ausencia de manifestaciones clínicas o cuadro con ligeros síntomas,
- 2) ausencia de lesiones hipofisarias y
- 3) falta de respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

No obstante, dada la ausencia de un consenso en la literatura científica, lo anterior no constituye una regla de oro y cada caso debe ser evaluado de forma individual, pues puede tener características particulares que nieguen estos elementos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses en relación con la investigación presentada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013;11(1):26-38.
2. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Šarić J-M, Blajić J, et al. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:28-32.
3. Banrell Barbat C. Macroprolactinemia: Identificación y aspectos clínicos. [tesis doctoral] España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
4. Casamitjana R. Macroprolactinemia: interpretación diagnóstica. *Endocrinol Nutr.* 2003;50(8):313-6.
5. Matos C, Pereira Lopes M, Guimarães JT. A macroprolactinemia. Da Determinação Laboratorial ao seu Significado Clínico. *Acta Med Port.* 2011;24:929-38.

6. Kasum M, Oreskovic S, Zec I, Jezek D, Tomic V, Gall V et al. Macroprolactinemia: new insights in hyperprolactinemia. *Biochem Med.* 2012;22(2):171-9.
7. Rivero A, García-Calvo A. Diagnóstico bioquímico de la hiperprolactinemia monomérica. *Anales Sis San Navarra.* 2011;34(2):287-9.
8. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):308-19.
9. 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(10):459-64.
10. Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z, Kirilov G, Vasilev V, Kalinov K, et al. Macroprolactinemia in Patients with Prolactinomas: Prevalence and Clinical Significance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:1-5.
11. Vallete-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):581-8.
12. Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar S, Dhaliwal L, Prashad GR, Gainer S, et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women. *Endocrine.* 2013;44(3):750-5.
13. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol.* 2005;62:633-43.
14. Elenkova A, Abadzhieva Z, Genov N, Vasilev V, Kirilov G, Zacharieva S. Macroprolactinemia in a patient with invasive macroprolactinoma: a case report and minireview. *Case Rep Endocrinol.* 2013;634349.
15. Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, Kitagawa K, Inagaki C. Immunoglobulin G subclasses and prolactin (PRL) isoforms in macroprolactinemia due to anti-PRL autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3036-44.
16. Lu C-C, Hsieh C-J. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients. *Kaohsiung J Med Scien.* 2012;28:94-9.
17. Melmed S. The pituitary. En: Gillam MP, Molitch ME. *Prolactin.* 3ª ed. Paris: Elsevier. 2013:128-9.
18. Leños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela FJ. Persistence of macroprolactinemia due to antiprolactin autoantibody before, during, and after pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2619-24.
19. Radavelli-Bagatini S, Lhullier FL, Mallmann ES, Spritzer PM. Macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia: a 10-year follow-up. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(3):207-11.

20. 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.
21. Isik S, Berker D, Tutuncu YA, Ozuguz U, Gokay F, Erden G, et al. Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine.* 2012;41:327-33.
22. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol.* 2003;59(3):339-46.
23. Can M, Guven B, Atmaca H, Acikgoz S, Mungan G. Clinical characterization of patients with macroprolactinemia and monomeric hiperprolactinemia. *Kaohsiung J Med Scien.* 2011;27:173-6.
24. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(1):9-22.
25. 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(6):308-19.
26. Jeske W, Glinicki P, Kapuscinska R, Zgliczynski W. 140 cases of Macroprolactinemia: Selected Clinical and Technical Laboratory Aspects. *Int J Endocrinol Metabol.* 2012;10(1):394-8.
27. 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. *Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2743-6.
28. Coelho de Soárez P, Corral de Arêa Leão Souza S, Henriques Vieira JG, Bosi Ferraz M. The Effect of Identifying Macroprolactinemia on Health-Care. Utilization and Costs in Patients with Elevated Serum Prolactin Levels. *Val Heal.* 2009;12(6):930-4.

Recibido: 15 de octubre de 2017.

Aprobado: 19 de noviembre de 2017.

Humberto García Lizaso. Policlínico Docente Cerro. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: amaren@infomed.sld.cu