

Recomendaciones sobre las interferencias por macroprolactina en la medición de prolactina

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.
Comité Científico.

Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos(*)

Documento M, Fase 3, Versión 3

Preparado por: Helene Douezi Lecha, Roser Güell Miró, Salvador Ventura Pedret y M^a del Patrocinio Chueca Rodríguez.

Con la colaboración de la Comisión de Hormonas

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objeto
2. Características generales y formas moleculares
3. Significación clínica
4. Métodos de identificación
5. Recomendaciones
6. Bibliografía

0. INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona peptídica sintetizada y secretada por las células lactótropas de la hipófisis anterior y su principal papel biológico consiste en controlar la producción de leche a nivel de la glándula mamaria. Es conocida como la hormona de lactación, pero también ejerce otras funciones en el campo de la reproducción y la inmunidad (1, 2).

Las causas más comunes de aumento no fisiológico de la prolactina son el prolactinoma, lesiones en la región del hipotálamo-hipófisis y las hiperprolactinemias producidas por medicamentos (3).

Pueden existir falsas hiperprolactinemias debidas a la interferencia producida por las formas macromoleculares de la prolactina o macroprolactinas en el procedimiento de medida, presentando los diferentes inmunoanálisis comerciales distinta susceptibilidad para dicha interferencia. Esto implica una dificultad para la obtención con precisión del límite superior de los valores de referencia de la prolactina y la posibilidad de obtener resultados superiores a este límite con una frecuencia variable, según el procedimiento de medida utilizado (2).

El concepto de macroprolactina fue introducido en 1985 por Jackson y col., cuando observaron una hiperprolactinemia moderada asociada a formas moleculares pesadas en mujeres que conservaban los ciclos ovulatorios y presentaban una galactorrea aislada (4).

La prevalencia y la repercusión clínica de la presencia de una macroprolactina no se conoce con exactitud, pero es un fenómeno frecuente; esto implica la necesidad de diferenciar la macroprolactina de las causas más relevantes de hiperprolactinemia.

(*) Composición de la Comisión: F. Antoja Ribó, MT. Casamajó Dalmou, JL. Castaño Vidriales, MP. Chueca Rodríguez, MV. Domenech Clar, H. Douezi Lecha, MD. Fernández Delclós, R. Galimany Solé, JM. Gelabert Orench, R. Güell Miró (Presidenta), I. Rojo Vizcaíno, S. Ventura Pedret

1. OBJETO

El objeto de este documento es describir las formas moleculares de la prolactina, en especial la macroprolactina, valorar su posible significación clínica, describir los métodos de identificación existentes y recomendar los procedimientos para su detección.

2. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FORMAS MOLECULARES

En el suero humano, la prolactina presenta múltiples formas moleculares; tres de ellas se han identificado por cromatografía de filtración en gel, una monomérica y dos oligoméricas de masa molecular más elevada (5,6):

- La forma monomérica o «little prolactin» está compuesta por 199 aminoácidos y tiene un peso molecular de 23 kDa, es la forma dominante tanto en individuos sanos como en pacientes con prolactinomas (7).
- La «big prolactin» tiene un peso molecular de 50-60 kDa y es un dímero de la forma monomérica o un complejo de la forma monomérica con otras proteínas.
- La «big big prolactin» o macroprolactina tiene un peso molecular de 150-170 kDa y es un complejo entre la forma monomérica y una inmunoglobulina G, aunque en ocasiones son complejos heterogéneos de la forma monomérica con una mayor glicosilación, unidos de forma covalente y no covalente (2, 3, 5-11).

En el sujeto sano, la forma monomérica representa del 70 al 90% de la prolactina y las formas grandes representan el 10% para la «big prolactin» y el 5% para la «big big prolactin» (2).

La heterogeneidad de la prolactina ha sido demostrada por muchos autores desde 1974 (11,12). Posteriormente, se detectaron los autoanticuerpos antiprolactina en pacientes con «big big prolactin», que eran anticuerpos del tipo Ig G. Estos autoanticuerpos producen la agregación de los monómeros para formar las macromoléculas de prolactina (3).

El término de macroprolactina designa una hiperprolactinemia, a menudo moderada, asociada a la presencia en la muestra de una proporción más elevada de «big big prolactin» (2), que puede producir interferencias en la determinación de la concentración de prolactina, obteniéndose valores falsamente elevados de la misma, con algunos métodos analíticos.

La actividad biológica de la «big big prolactin» *in vivo* es baja, y ello es debido probablemente a la imposibilidad de la

Abreviaturas no estandarizadas
polietilenglicol (PEG)

macroprolactina para unirse a los receptores de la prolactina *in vivo* ya que el elevado peso molecular del complejo formado entre la forma monomérica y la Ig G, le impide atravesar la membrana capilar (7).

3. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

La prevalencia de macroprolactina en la población general es desconocida, debido especialmente a la falta de estudios epidemiológicos, la dificultad para detectarla, y por la falta de métodos precisos, rápidos y económicos para identificarla. Las publicaciones existentes se refieren, fundamentalmente, a casos aislados (13) y a grupos pequeños de sujetos (9).

La prevalencia de la macroprolactina en las hiperprolactinemias se estima entre 9 y 26 %, existiendo variaciones dependiendo de los autores (7, 8, 9, 14). Se observa en ambos sexos, siendo más frecuente en mujeres y aumenta su prevalencia con la edad (3, 15).

Las diferencias en la estimación de la prevalencia pueden deberse a varias causas (2, 14):

1. La recogida aleatoria de las muestras sin considerar las condiciones preanalíticas correctas.
2. El porcentaje de recuperación de prolactina escogido, cuando se utiliza el método de precipitación para realizar el diagnóstico diferencial entre hiperprolactinemia y macroprolactinemia.
3. El inmunoanálisis utilizado para la medición de la prolactina, ya que la interferencia depende del procedimiento de medida empleado.
4. La obtención de un intervalo de referencia correcto para la prolactina, si se estableció sin tener en cuenta la existencia de la macroprolactina. Sería necesario obtener los valores de referencia después de eliminar los casos de macroprolactina.

La hiperprolactinemia debida a la macroprolactina se ha considerado como una condición benigna y como una de las causas de hiperprolactinemia asintomática, y estable durante muchos años.

En los pacientes con macroprolactina se ha descrito, en algunos casos, la presencia de galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual o ambos, que en ocasiones podían ser explicados por la existencia de otras patologías. Los estudios radiológicos de la hipófisis eran normales en un elevado porcentaje de los pacientes, observando microadenomas en algunos de los casos estudiados (6, 16).

Leslie (9) describe las características clínicas de 55 pacientes con macroprolactina, no siendo frecuentes los síntomas clásicos de hiperprolactinemia. Las causas para la medición de la prolactina fueron la presencia de síntomas menopáusicos, oligomenorrea, fatiga, menorragia, infertilidad, galactorrea, cefalea y otros síntomas.

Hauache (17) realiza un estudio de 113 pacientes con hiperprolactinemia, un 46% de ellos con macroprolactina. Los valores de prolactina de ambos grupos son similares, siendo menos frecuente la presencia de síntomas clínicos y de alteraciones radiológicas en el grupo de pacientes con macroprolactina. Los síntomas clínicos descritos y los hallazgos radiológicos son similares a los descritos por otros autores (9).

García Menéndez (18) describe 39 casos de macroprolactina que evolucionaron de manera espontánea o por el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, no encontrando relación con síntomas clínicos excepto en un caso con galactorrea. Se hallaron cuatro pacientes con microadenoma o microquiste y no se encontraron microadenomas.

Vallette-Kasic (19) estudia 106 pacientes con macroprolactina que presentan síntomas típicos de hiperprolactinemia, como alteraciones menstruales, galactorrea e infertilidad. Las alteraciones radiológicas encontradas fueron tres microadenomas y dos macroadenomas, dos de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por acromegalia, observando diferencias en la prolactina del tejido (monómero) y la del plasma (patrón de macroprolactina).

La existencia de una macroprolactina no permite excluir la presencia de un adenoma hipofisario, por lo que el hallazgo bioquímico no excluye la exploración radiológica, cuando los datos clínicos son relevantes y si la prolactina monomérica es elevada.

4. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN

Es conveniente el establecimiento de algunos criterios como un paso previo a la identificación de las macroprolactinas.

1. Conocer el valor discriminante a partir del cual la concentración de prolactina nos puede indicar la presencia de una macroprolactina.
2. Establecer el valor discriminante por encima del cual consideraremos la existencia de una hiperprolactinemia.

Es difícil determinar a partir de que concentración de prolactina hay que sospechar la presencia de una macroprolactina. En la práctica, ante una hiperprolactinemia moderada se debe sospechar la presencia de una macroprolactina, pero no se debe descartar la existencia de la misma con una hiperprolactinemia elevada, circunstancia que se ha descrito en mujeres embarazadas que presentan un componente glicosilado poco frecuente (11, 20).

Los procedimientos más utilizados para la medición de la prolactina son los inmunoanálisis.

La diferente reactividad de los inmunoanálisis dificulta la detección de la macroprolactina y el establecimiento de los valores de referencia, por lo tanto el establecer un valor numérico discriminante para determinar la presencia de una hiperprolactinemia depende del procedimiento técnico utilizado (7, 8, 13, 20-23).

Los valores discriminantes para el establecimiento de la hiperprolactinemia varían entre las diferentes publicaciones existentes, que utilizan diferentes procedimientos analíticos. Olukoga lo establece en 430 mU/L (6), Fahie-Wilson recomienda 550 y 700 mU/L según el método utilizado (8), Leslie utiliza 700 mU/L (9). Jaquet, Gilson, Sánchez-Eixeres y Hauache coinciden en el valor de 636 mU/L (4, 10, 14, 17) y el valor más elevado de 1000 mU/L es el seleccionado por Schiettecatte y Bjoro (5, 13).

La evidencia de estas discrepancias se objetiva en el estudio realizado por el United Kingdom External Quality Assessment Scheme (UKNEQAS). La medición de prolactina en una alícuota de suero de una paciente con macroprolactinemia se realizó en 70 laboratorios que utilizaban 21 procedimientos de medida diferentes, obteniéndose resultados entre 556 mU/L y 2055 mU/L (24).

En otro estudio más reciente del UKNEQAS se remitió una muestra de suero con macroprolactina a diferentes laboratorios, obteniendo resultados comprendidos entre 22,5 µg/L 143,1 µg/L (21).

La existencia de macroprolactina varía por el establecimiento de diferentes concentraciones de hiperprolactinemia según los autores y las recomendaciones de los diferentes inmunoanálisis, influyendo el valor discriminante seleccionado en el establecimiento del porcentaje de macroprolactinemias descritas en la bibliografía (6).

Los inmunoanálisis no sólo poseen distinta sensibilidad, también presentan diferente reactividad a la macroprolactina,

siendo clasificados en alta (Elecsys), media (DPC Immulite) y baja reactividad (Bayer) por lo que el porcentaje de macroprolactinas detectadas dependen del método e incluso del tipo de muestra que se valora (10, 24, 25).

Las diferentes respuestas observadas en los diferentes inmunoanálisis son debidas posiblemente a la heterogeneidad de las estructuras de la macroprolactina y a la disponibilidad de los epítomos de la prolactina para reaccionar con los anticuerpos de los inmunoanálisis (20).

Schneider (23) considera que la presencia de autoanticuerpos en las macroprolactinas podría enmascarar el reconocimiento de los epítomos lo que explicaría las diferentes reactividades cruzadas de los diferentes inmunoanálisis. Esto no explicaría la razón por la que algunos análisis parecen detectar macroprolactinas y otros no, excepto si los autoanticuerpos se producen sólo contra ciertas regiones de la molécula de prolactina distantes de los epítomos que reconoce el inmunoanálisis, en este caso podría haber poca o ninguna interferencia, pero si están cerca, la unión con el anticuerpo podría interferir con la unión al sandwich en fase sólida.

Algunos autores proponen utilizar sólo los inmunoanálisis con menor capacidad de reacción con la macroprolactina, pero se ha de tener en consideración que pueden existir personas con macroprolactina y síntomas de hiperprolactinemia y que existen pocos inmunoanálisis con baja reactividad por la macroprolactina (2, 7, 26).

Los métodos de identificación de la macroprolactina existentes son:

4.1. Cromatografía de filtración en gel

Se considera el método de referencia y es el único que permite el análisis de las diferentes formas moleculares.

Presenta algunos inconvenientes: es un proceso delicado y técnicamente complejo, se precisa un gran volumen de muestra, no está al alcance de todos los laboratorios y no es aplicable en la práctica diaria.

Al representar el valor de la prolactina obtenida en el eje de ordenadas y el volumen del eluyente en abscisas se observan dos picos, el primero que corresponde a la macroprolactina (40-45 mL) y el segundo, a la prolactina monomérica (52-57 mL).

Se realiza un control cromatográfico con albúmina en 10 fracciones (3, 8, 27).

Existen autores que utilizan diferentes variantes de columna con las cuales se obtienen resultados similares (7, 28).

4.2. Métodos de precipitación

4.2.1. Método clásico de precipitación de inmunocomplejos con polietilenglicol

El método descrito por Hattori (29, 30) y validado por Olukoja y Fahie-Wilson (6, 8) es el más utilizado en los laboratorios como procedimiento de cribado de macroprolactina.

No es un método específico ni cuantitativo, pero es sencillo, efectivo y más económico que la cromatografía de filtración en gel (6).

Se realiza la medición de la prolactina en el sobrenadante y el resultado se expresa en % de recuperación respecto al valor obtenido en el suero. Se considera que existe una macroprolactina cuando el porcentaje es menor de 40% y si es mayor del 50% se considera que la forma predominante es la monomérica, considerando dudosos los valores entre 40 y 50%.

En un estudio realizado por Rivero (31), se considera la existencia de macroprolactina cuando el porcentaje de recuperación es inferior al 54%, y prolactina monomérica cuando es superior al 75%.

Sapin (2) considera la existencia de una macroprolactina cuando el porcentaje del precipitado es superior al 60%.

La utilidad de la precipitación con polietilenglicol (PEG) como método de cribado para la detección de la macroprolactina ha sido ampliamente recomendada, pero sólo se ha validado para algunos inmunoanálisis. No obstante, su aplicación se ha extendido a otros procedimientos disponibles en el mercado y ha dado lugar a la aparición de diversas publicaciones con respecto a las interferencias detectadas, lo que hace recomendable una validación previa del inmunoanálisis utilizado (2, 8, 14, 22, 23, 24).

Una alternativa para evitar la interferencia producida por el efecto matriz del PEG, podría ser el tratamiento previo de los calibradores del inmunoanálisis con el mismo producto que las muestras (32, 33).

Es recomendable que cada laboratorio valide su procedimiento y establezca su valor discriminante de acuerdo al inmunoanálisis utilizado, realizando una comparación con sueros de personas sanas tratados de la misma forma (34).

4.2.2. Precipitación de inmunocomplejos con proteína A (35, 36)

Se realiza un pretratamiento previo del suero antes de la medición de la prolactina.

El porcentaje de recuperación de prolactina después del tratamiento con proteína A permite calcular la proporción de macroprolactina en la muestra.

Los resultados presentan una buena correlación con los obtenidos por el método de referencia de cromatografía de filtración en gel.

4.2.3. Inmunoprecipitación con antisuero anti-IgG humana unido a agarosa (5)

Se utiliza agarosa unida covalentemente a una IgG.

El suero se incuba con la agarosa unida a los anti-IgG, manteniendo una rotación de 10 rpm a una temperatura de 4 °C. Después de la centrifugación se mide la prolactina en el sobrenadante.

El resultado se compara con el obtenido en el suero sin precipitación, diluyendo con tampón PBS.

Se realizan los cálculos del porcentaje de prolactina unida y el porcentaje de prolactina liberado de la agarosa anti-IgG.

Este procedimiento, junto con la precipitación de inmunocomplejos con proteína A, puede utilizarse con los inmunoanálisis que presentan interferencias con el PEG.

4.3. Comparación de dos procedimientos de inmunoanálisis

La existencia de interferencias de algunos inmunoanálisis por el PEG, ha motivado que algunos autores hayan buscado alternativas, como la comparación de la medida de la prolactina utilizando dos métodos con sensibilidad diferente, para la detección de la macroprolactina (2).

Esta alternativa presenta una buena correlación con el método de precipitación con PEG (2, 37, 38).

No obstante, la comparación de métodos presenta limitaciones (39).

4.4. Método de ultrafiltración (40, 41)

Es un método recientemente descrito y se fundamenta en los principios físicos de la porosidad del filtro y la conservación de la masa. Es simple, económico y utilizable en los laboratorios para uso clínico. Su uso aún no está muy extendido, pero parece prometedor, presentando buena correlación con los métodos de referencia y con el de precipitación. Puede ser una alternativa para los inmunoanálisis que presentan interferencia con el PEG.

En el concentrador queda retenida la macroprolactina y en el filtrado la prolactina monomérica y posiblemente la «big prolactin».

Se debe medir la prolactina en ambas fracciones y su volumen, expresando el resultado como un porcentaje de recuperación.

5. RECOMENDACIONES

1. Se debe realizar la diferenciación entre la hiperprolactinemia verdadera y la macroprolactinemia cuando no existen síntomas clínicos, con objeto de evitar exploraciones innecesarias.
2. La precipitación con PEG es el método inicial recomendado para el cribado de la existencia de macroprolactina. Cada laboratorio debería establecer su propio porcentaje de recuperación para dicho método.
3. El inmunoanálisis utilizado para la medición de la prolactina no debe presentar interferencias para el PEG.
4. Si se confirma la existencia de la macroprolactina debería registrarse en la historia clínica, para evitar nuevas exploraciones.
5. El método de ultrafiltración no está suficientemente evaluado, pero podría ser una alternativa para el futuro.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Touraine Ph, Kelly PA. La prolactine et ses récepteurs: de multiples actions aux mécanismes peu connus. Obtenido el 7 de abril del 2003 en: <http://www.gyneweb.fr/sources/revues/referenc/v1n3/prolactine.html>.
2. Sapin R, Gasser F, Fischbach E, Grucker D. Détection de la macroprolactine: une nouvelle approche. *Ann Biol Clin* 2000; 58: 729-34.
3. Cattaneo F, Kappeler D, Müller B. Macroprolactinaemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 122-6.
4. Jaquet P, Moatti P. Enquête diagnostique en pathologies hyperprolactinémiques. *Ann Biol Clin* 1999; 57: 330-3.
5. Schiettecatte J, Schepper J, Velkeniers B, Smitz J, Steirteghem A. Rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin G complexes by immunoprecipitation with anti-human Ig G-agarose. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 1244-8.
6. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-26.
7. Cavaco B, Prazeres S, Santos MA, Sobrinho LG, Leite V. Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 203-8.
8. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 252-8.
9. 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.
10. Gilson G, Schmit P, Thix J, Hoffman JP, Humbel RL. Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent. *Clin Chem* 2001; 47: 331-3.
11. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586-90.
12. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 928-35.
13. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, Turter A, Kvistborg A, Sand T, et al. Frequency of hyperprolactinemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 139-47.
14. Sanchez-Eixeres MR, Mauri M, Alfayate R, Graells ML, Miralles C, Lopez A et al. Prevalence of macroprolactin detected by Elecsys 2010. *Horm Res* 2001; 56: 87-92.
15. Toldy E, Löcsei Z, Kneffel P, Szabolcs I, Szöke J, Skrapits J et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41 (Suppl): M117.
16. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Amparo Santos M, Friesen HG. Characterization of big big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 365-72.
17. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 327-31.
18. García L, Díez A, Ciriza de los Ríos C, Delgado M, Orejas A, Fernández AL et al. Macroprolactina como causa de hiperprolactinemia.

- Método de detección y caracterización clínica en 39 pacientes. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 459-64.
19. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2581-8.
 20. Diver MJ, Ewins DL, Worth RC, Bowles S, Ahlquist JA, Fahie-Wilson MN. An unusual form of big, big (macro) prolactin in a pregnant patient. *Clin Chem* 2001; 47: 346-8.
 21. Fahie-Wilson MN and John R. Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin • Dr. John responds: *Clin Chem* 2000; 46: 2022-3.
 22. Fahie-Wilson MN. Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin. *Clin Chem* 2000; 46: 2022.
 23. Schneider W, Marcovitz S, Al-Shammari S, Yago S, Chevalier S. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem* 2001; 34: 469-73.
 24. John R, McDowell IFW, Scanlon MF, Ellis AR. Macroprolactin reactivities in prolactin assays: an issue for clinical laboratories and equipment manufacturers. *Clin Chem* 2000; 46: 884-5.
 25. 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.
 26. Schlechte JA. The macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5408-9.
 27. Toffaletti J, Savory J, Gitelman HJ. Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins. *Clin Chem* 1977; 23: 2306-10.
 28. 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.
 29. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 438-45.
 30. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Effects of anti-prolactin autoantibodies on serum prolactin measurements. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 434-47.
 31. Rivero A, Alonso E, Grijalba A. Decisión cut-off of the polyethylene glycol precipitation technique in screening for macroprolactinemia on Immulonite 2000. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(5): 566-8.
 32. Li W, Sustarsic D, Fahie-Wilson M, Vankrieken L, Quero K, Del Rosario I et al. Matrix effect of PEG precipitation in detection of macroprolactin in Immulite and Immulite 2000 prolactin assay. *Clin Chem* 2002, 48 (Suppl 6): A62.
 33. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Del Bosco F. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 148-56.
 34. 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.
 35. Kertesz G, Casano B, Morel Montero A, Valette-Kasic S, Brue T. Validation of a simple screening method for macroprolactin by comparison with gel filtration chromatography. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 (Suppl): S245.
 36. Sapin R, Kertesz G. Macroprolactin detection by precipitation with protein A-sepharose: a rapid screening method compared with polyethylene glycol precipitation. *Clin Chem* 2003; 49: 502-5.
 37. Fahie-Wilson M, Brunnsden P, Surrey J, Everitt A. Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000; 46: 1993-5.
 38. Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002; 316: 33-41.
 39. Ismail AAA, Walker PL, Fahie-Wilson MN, Jassam N, Barth JH. Prolactin and macroprolactin: a case report of hyperprolactinaemia highlighting the interpretation of discrepant results. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 298-300.
 40. Prazeres S, Santos MA, Ferreira HG, Sobrinho LG. A practical method for the detection of macroprolactinaemia using ultrafiltration. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 686-90.
 41. Fahie-Wilson MN, Ahlquist JA. Hyperprolactinaemia due to macroprolactins: some progress but still a problem. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 683-5.

Correspondencia:
SEQC
Comisión de Interferencias y Efectos
de los Medicamentos
c/ Padilla, 323
08025 Barcelona