



En este onceavo ejemplar del Boletín de Interferencia por fármacos en análisis clínicos, analizaremos los efectos que causan los compuestos más importantes que interfieren con la prueba sérica de la Fosfatasa Alcalina.

La Fosfatasa Alcalina (FAL) formalmente llamada monoester-fosfohidrolasa ortofosfórica fue la primera enzima estudiada en la enfermedad hepática y ha sido aplicada ampliamente en el diagnóstico diferencial de la ictericia. Es una enzima ampliamente distribuida por el organismo y de la cual se conocen varios isoenzimas. La distinción de los isoenzimas de la Fosfatasa alcalina por electroforesis o por los efectos de factores físico-químicos en la actividad FAL ha encontrado una aplicación muy especializada, si no limitada. Incluso de las 4 isoenzimas que aparecen en suero, las hepáticas y las óseas son las más difíciles de distinguir.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La Fosfatasa Alcalina es el marcador más frecuente en el estudio de la función osteoblástica. La actividad sérica de FAL es el resultado de la suma total de la actividad de los diferentes isoenzimas procedentes del hígado, tracto gastrointestinal, riñón, placenta o algunos tumores. Este hecho no resulta sorprendente si consideramos que los diferentes isoenzimas se originan por modificaciones post-translocacionales de los productos puros del gen. En el caso de patologías óseas con aumento significativo de actividad osteoblástica, la actividad FAL total aumenta de manera significativa y constituye una determinación de gran utilidad, especialmente si se puede descartar el origen hepático de estos incrementos. En estos casos la actividad FAL es un indicador bioquímico válido en la enfermedad de Paget, Osteítis Fibrosa y Osteomalacia. En Osteoporosis los cambios de actividad FAL suelen ser mínimos y quedar camuflados por cambios FAL de origen no óseo.

La Concentración de Fosfatasa Alcalina sérica se encuentra aumentada en muchas patologías hepato-biliares, especialmente en aquellas en que se interrumpe el flujo biliar. La acumulación de sales biliares en el hepatocito (que estimula la síntesis de FAL), altera la integridad de las membranas facilitando su liberación al sistema circulatorio. Las elevaciones de FAL son superiores cuando la ictericia obstructiva es de origen intrahepático, si bien, generalmente no permiten diferenciarla de una colestasis por causas extrahepáticas. En hepatitis y cirrosis se encuentran aumentos moderados de FAL.

CALCITROL

Reducción significativa de un valor basal de 489 U/L a 184 U/L en terapia intermitente a largo plazo por vía intravenosa en 11 pacientes de hemodiálisis.

CARVEDILOL

Reducción significativa de un valor basal de 191 U/L a 162 U/L en 9 pacientes con hipertensión renal tratados con 20 mg día durante 4 semanas.

CLOFIBRATO

Reducción continua de 82 U/L a 52 U/L en 26 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IIa. También observado en pacientes con tipo IV.

ETIDRONATO

Se observo un ligero descenso de concentración de FAL de 80 a 69 U/L en 105 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con 400 mg/día durante 2 semanas.

IPRIFLAVONA

En pacientes con enfermedad ósea de Paget la administración de 600 y 1200 mg/día en dos ciclos de 30 días, causo una reducción significativa del 35%.

PAMIDRONATO

Está ampliamente documentado que este principio activo reduce significativamente la actividad FAL en pacientes con enfermedad ósea de Paget.

PREDNISOLONA

Reducción significativa de actividad FAL tanto en pacientes como en voluntarios sanos durante ensayos clínicos.

PREDNISONA

En 6 pacientes tratados con dosis altas de corticosteroides la concentración de FAL varió ligeramente de 88.1 ± 30.2 U/L a 71.4 ± 30.4 U/L después de 2 semanas de tratamiento con 29 mg/día.

TAMOXIFEN

Se observó una reducción del 21% en la actividad FAL en 67 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama tratadas durante 12 meses con este principio activo.

URSODIOL

Reducción significativa de la concentración basal de 5.68 a 2.04 veces del limite superior del valor normal, en 70 pacientes con cirrosis biliar primaria tratados con

15 mg/kg/día durante 2 años. También se observó este efecto en pacientes con hepatitis y colangitis esclerosante.

INTERFERENCIA ANALITICAS (AUMENTO)

ACETAMINOFEN

Interfiere a 10 veces la concentración terapéutica normal.

METOTREXATO

Interfiere a 5 veces la concentración terapéutica normal en métodos convencionales.

NAPROXENO

Interfiere a 5 veces la concentración terapéutica normal en métodos convencionales

NITROFURANTOINA

Aumente del 20% a 5 veces la concentración terapéutica normal, en método IFCC.

PINDOLOL

Interfiere a 5 veces la concentración terapéutica normal en métodos convencionales

SALES DE MAGNESIO

Se comportan como activadores de la actividad enzimática en procedimientos de laboratorio.

INTERFERENCIAS FISIOLÓGICAS (AUMENTO)

AMFOTERICINA B

Se ha reportado como efecto secundario a la administración de este fármaco el fallo hepático agudo, hepatitis, ictericia y enfermedad veno-oclusiva del hígado.

AMIODARONA

Incremento de 1.5 a 3 veces el valor normal en el 55% de pacientes con hepatitis.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Pueden causar colestasis y raramente degeneración hepatocelular.

ANTICONVULSIONANTES

Efecto reportado en varios estudios con diferentes anticonvulsivos en un 10-60% de los pacientes tratados.

ASPARAGINASA

Incremento observado en el 30 al 35% de los pacientes tratados. Puede causar hepatotoxicidad.

AZITROMICINA

La administración de este fármaco tiene un efecto significativo en el 1% de los pacientes tratados.

CAPTOPRIL

Casos aislados de ictericia y colestasis en algunos pacientes tratados con este principio activo.

CARBAMAZEPINA

Actividad FAL sérica aumentada en 9 de 41 pacientes epilépticos tratados con este fármaco.

CEFTAZIDIME

Durante ensayos clínicos se observaron cambios moderados en la concentración sérica de FAL en uno de cada 23 pacientes.

CICLOSPORINA

Hepatotoxicidad asociada a ciclosporina ha sido observada en el 4% de los caso de trasplante renal. 7% de trasplante cardiaco, y 4% de trasplante hepático.

CICLOSPORINA A

Incremento medio de 124 U/L como manifestación de hepatotoxicidad en 18 pacientes sometidos a trasplante de medula ósea. Aumento moderado en pacientes con trasplante renal .

CLORPROMAZINA

Baja incidencia de ictericia asociada al tratamiento, probablemente como resultado de hipersensibilidad, usualmente ocurre entre la segunda y la cuarta semana de tratamiento y es reversible al cesar el mismo.

DANTROLENE

En el 1.8% de 1044 pacientes se detecto daño hepatocelular con enfermedad hepática aguda o subaguda o hepatitis crónica.

DAPSONA

Hepatitis tóxica y ictericia reportados como efecto secundario de la terapia. Puede aparecer hiperbilirubinemia, frecuentemente en pacientes con déficit de G6PD.

DICLOFENACO

Hepatitis aguda inducida por la administración de este fármaco observado en 5 pacientes. Efecto reversible tras la interrupción del tratamiento.

DILTIAZEM

Incrementos moderados transitorios de la actividad FAL reportados durante el tratamiento con este fármaco.

ERITROMICINA

Se observa hepatitis colestática de diferente alcance en varios pacientes tratados con diferentes sales de Eritromicina.

FENILBUTAZONA

Reacción hipersensitiva frecuente durante el tratamiento con este fármaco. Potencialmente hepatotóxica.

FLUFENACINA

Puede ocurrir daño hepático manifestado como ictericia colestática, durante el primer mes de tratamiento.

FLUOXIMESTARONA

Hepatitis colestática y ictericia pueden ocurrir con 17- α -alquil-androgenos. Estos fármacos también se han asociado con el desarrollo de adenomas hepáticos, y carcinomas hepatocelulares.

HALOPERIDOL

En 71 pacientes tratados con este principio activo el 13.6% tuvieron incremento de actividad FAL por encima de los valores de normalidad de esta prueba.

IBUPROFENO

Se observa un incremento de la actividad del enzima en el 15% de los pacientes tratados con este fármaco.

INHIBIDORES MAO

Efecto colestático.

INTERFERON 2 α

En 218 pacientes con leucemia se registro un aumento de actividad FAL en el 3% de los individuos.

INTERLEUCINA 2

Incremento medio de hasta 256 U/L en 200 pacientes con cáncer tratados con una media de 11.7 dosis.

LITIO

Incremento significativo en los pacientes tratados, especialmente en el isoenzima óseo donde se detecto en 27 de 41 pacientes sometidos a tratamiento.

MERCAPTOPURINA

Colestasis intrahepática observada en varios pacientes.

METILDOPA

Interferencias en la función hepática del 5 al 35% de los pacientes tratados con este principio activo.

METOTREXATO

En 117 pacientes con artritis reumatoide valor medio de 98.3 U/L respecto a valores normales de 36-120 U/L. Un 17.9% se encontraron fuera del rango, aumentando hasta el 18.3% cuando fueron tratados con este fármaco durante varios años.

NAFARELINA

En 20 mujeres con endometriosis el tratamiento con 200 µgr intranasales dos veces al día, causo un incremento significativo del 100 al 165% de la concentración basal después de 3 meses de tratamiento, y del 190% después de 6 meses de tratamiento.

NIACINA

Han ocurrido casos de hepatotoxicidad severa, incluyendo necrosis fulminante hepática, en pacientes que han substituido productos de liberación de niacina por productos de liberación inmediata de niacina a dosis equivalente.

NIFEDIPINA

Incremento de actividad leve (5.4%) observado en pacientes tratados con este fármaco.

NIZATIDINA

En un hombre tratado con nizatidina durante 28 días se observo que la actividad FAL aumento hasta 188 U/L, provocando fallo hepático subfulminante y posterior cirrosis.

PAPAVERINA

En 2 pacientes provoco la aparición de fiebre, anorexia y ictericia después de 4 a 5 semanas de tratamiento debido a pericolangitis. Efecto reversible.

PENICILAMINA

En 15 mujeres con artritis reumatoide el tratamiento durante 24 meses causó un aumento significativo de actividad FAL.

PROPILOTIOURACILO

Efecto temporal asociado a la administración del fármaco.

QUINIDINA

Hipersensibilidad observada en 32 de 487 pacientes que recibieron este fármaco.

SULFASALACINA

En 14 mujeres con artritis reumatoide el tratamiento durante 24 meses causó un aumento significativo de actividad FAL.

SULFOMETOXAZOL

Hepatitis o necrosis hepatocelular asociado a la administración de este fármaco en algunos de los pacientes tratados.

TIABENDAZOL

Se ha reportado como causa de ictericia, colestasis y daño del parenquima hepático.

TICARCILINA

La actividad FAL puede aumentar en pacientes recibiendo terapia combinada con Clavulanato.

TICLOPIDINA

Incremento de concentración FAL hasta 577 U/L en un paciente de 92 años de edad después de la administración de 500 mg/día durante 3 meses. Descrito como una reacción colestática inusual.

TOLMETINA

Se ha reportado que la administración de este principio activo causa hepatitis o alteraciones de la función hepática en menos del 1% de los pacientes tratados.

TOREMIFENE

Incremento de actividad FAL por encima de 200 U/L en Norte América, y más de 1.25 veces el limite superior del valor normal en Europa del Este y Escandinavia, reportado en el 19%,10% y 8% de los pacientes tratados en Norte América Europa del Este y Escandinavia respectivamente.

VERAMAPRIL

Incremento de actividad asociado a la administración del fármaco. Efecto reversible aunque en algunos casos puede causar daño hepatocelular.

ZIDOVUDINE

Aumento de actividad observado en un paciente 6 días después de interrumpido el tratamiento. Función hepática alterada.

ZIMELDIN

7 de 14 pacientes tratados con este principio activo durante mas de 1 semana mostraron síndrome tóxico, debido a un mecanismo inmunologico o a una dosis inicial alta.

FÁRMACOS NO INTERFERENTES

Los siguientes fármacos no interfieren a concentraciones terapéuticas:

Ácido Acetilsalicílico, Ácido Ascórbico, Bromazepam, Codeína, Diazepam, Digoxina, Fenobarbital, Flurazepam, Gentamicina, Lidocaina, Manitol, Morfina, Penicilina G, Propanolol, Quinina, Reserpina y Rifampina