

Recomendaciones para la detección y estudio de las interferencias por macroamilasas en la determinación de α -amilasa

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos en Bioquímica Clínica¹

Documento L, Fase 3, Versión 2

Documento preparado por María del Patrocinio Chueca Rodríguez y José Luis Castaño Vidriales
Con la colaboración de Ana Grijalba Uche, Sergio García Merlo y Mercedes Palacios Sarrasqueta

Índice

- 0 Introducción
- 1 Objeto
- 2 Formas moleculares
- 3 Significación clínica
- 4 Métodos de identificación
- 5 Recomendaciones
- 6 Anexo A
- 7 Bibliografía

0 INTRODUCCIÓN

La medida de la concentración catalítica de α -amilasa (EC 3.2.1.1) en el suero y en la orina es el examen de laboratorio más usado para el diagnóstico y seguimiento de la pancreatitis aguda. La medición de la concentración de su isoenzima pancreática tiene mayor especificidad diagnóstica que la de la α -amilasa total, pero no está disponible en muchos laboratorios (1). La presencia en el suero de formas macromoleculares de la α -amilasa o «macroamilasas» reduce la especificidad y por consiguiente su eficiencia diagnóstica al producir una elevación artificial de su concentración con los procedimientos de medida habituales.

La existencia de la macroamilasa fue demostrada inicialmente por Wilding en 1964 (2) y el término se aceptó universalmente en 1967 a partir del estudio de Berk (3), quien la describió como el resultado de la unión no covalente de la α -amilasa plasmática circulante con otros constituyentes, fundamentalmente proteínas, formando un complejo de alta masa molar, enzimáticamente activo, que no puede ser filtrado por los glomérulos renales.

1 OBJETO

El objeto de este documento es describir las formas moleculares de α -amilasa denominadas macroamilasas, valorar su posible significado clínico, describir los métodos de identificación y recomendar los procedimientos para su detección y estudio.

2 FORMAS MOLECULARES

Las diferentes formas de macroamilasa han sido descritas considerando su coeficiente de sedimentación, su composición y los criterios analíticos.

Levitt y colaboradores describieron dos formas en 1968 (4,5). La primera de ellas tiene un coeficiente de sedimentación de 11s, se asocia a malabsorción y está formada por la unión de la α -amilasa y la inmunoglobulina A. La otra forma, con un coeficiente de sedimentación de 7s, no se asocia a malabsorción y no se debe a la unión de la enzima con una inmunoglobulina.

Berggren y Levitt propusieron en 1974 la existencia de una tercera forma (6), pero no describieron sus características, posiblemente por aparecer de forma transitoria. Una posible explicación de su presencia en el plasma sería que en algunas enfermedades se produce una síntesis de proteínas anormales con capacidad potencial de unirse a la α -amilasa y producir un complejo con actividad enzimática, que desaparecería al resolverse la disproteinemia asociada al cuadro clínico.

La masa molar de la α -amilasa es de 54000 g/mol, mientras que la de la macroamilasa puede variar entre 150000 y 2000000 g/mol (6,7), dependiendo de su composición. Se distinguen tres posibles tipos de complejos (8):

- a) Complejos formados por polímeros de α -amilasa.
- b) Complejos de α -amilasa e inmunoglobulinas (IgA y con menor frecuencia IgG) que se unen en la región Fab de la inmunoglobulina formando complejos antígeno-anticuerpo, o bien unión de la enzima con otras proteínas plasmáticas (4,8).
- c) Complejos de α -amilasa con sustancias no proteicas como polisacáridos (9) o con sustitutos del plasma como el hidroxietilalmidón (10,11).

Considerando criterios analíticos, Fridhandler y Berk (12) definieron tres tipos de macroamilasa:

Tipo 1. Es la primera que se describió y la más frecuente. Se caracteriza por dar lugar a una concentración catalítica de α -amilasa en el plasma persistentemente elevada y a una concentración catalítica de α -amilasa en la orina dentro de los límites de referencia. El cociente entre la concentración catalítica de macroamilasa y de α -amilasa en el plasma (M/A) es alto.

Tipo 2. La concentración catalítica de α -amilasa en el plasma es elevada, pero en la orina no se encuentra siempre disminuida. El cociente M/A es menor que en el tipo 1.

Tipo 3. Las concentraciones catalíticas de α -amilasa en el plasma y en la orina se hallan dentro de los intervalos de refe-

¹Composición de la Comisión: F. Antoja Ribó, M.T. Casamajó Dalmau, J.L. Castaño Vidriales, M.P. Chueca Rodríguez (presidenta), M.V. Domenech Clar, H. Douezi Lecha, M.D. Fernández Delclos, R. Galimany Solé, N. Gascón Roche, J.M. Gelabert Orench, R. Güell Miró, I. Rojo Vizcaíno y S. Ventura Pedret

Tabla I. Clasificación de Fridhandler y Berk.

TIPO	α -Amilasa (plasma)	α -Amilasa (orina)	M/A
1	$\uparrow\uparrow$	Límites referencia	ALTO
2	\uparrow	NO \downarrow	BAJO
3	Límites referencia	Límites referencia	BAJO

rencia, con valores bajos del cociente M/A.

La isoenzima presente en el complejo puede ser de origen salival, pancreático o coincidir ambas, siendo más frecuente la primera de ellas (13). Las sustancias que se unen a las isoenzimas para formar las macroamilasas son las que determinan la relación entre ambas isoenzimas en el complejo, teniendo la isoenzima salival una mayor afinidad de unión a dichas sustancias. En la tabla I se presenta un esquema de la clasificación de Fridhandler y Berk con algunas modificaciones de los autores de este documento (12,14).

3. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

La presencia de una macroamilasa no está claramente asociada a una enfermedad orgánica específica, además los escasos estudios sobre su prevalencia dificultan el establecimiento de conclusiones claras (15).

Una limitación importante para el conocimiento de su prevalencia real es que los diferentes autores realizan los estudios en poblaciones de pacientes hospitalizados o ambulatorios, que no pueden ser comparadas entre sí ni con la población sana.

La prevalencia de macroamilasas en pacientes hiperamilasémicos oscila entre un 1% y un 10% (16,17,18), mientras que en los normoamilasémicos se estima entre un 1% y un 2% (19,20,21).

No se observa una distribución geográfica o racial específica, pero sí es más habitual en personas cuya edad se encuentra entre 50 y 70 años. Respecto al sexo existen discrepancias, desde la presencia de diferencias menores o nulas (14,22,23) hasta una frecuencia doble en el sexo masculino (24).

Se ha establecido una asociación entre la presencia de macroamilasas y el dolor abdominal, pero se debe tener en cuenta que la medición de la concentración catalítica de α -amilasa está indicada en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pancreáticas, frecuentemente asociadas a este síntoma, por lo que esta asociación presenta un cierto sesgo (6,13,25).

Las primeras descripciones de macroamilasas se realizaron en pacientes con alteraciones del ritmo intestinal, bien con estreñimiento (3) o bien con atrofia de vellosidades intestinales y malabsorción (2,4). Posteriormente se ha observado la existencia de la macroenzima en pacientes con enfermedad celíaca en los que la dieta exenta en gluten produjo no sólo la desaparición de los síntomas clínicos sino también la de la macroamilasa (26).

Se describen macroamilasas en sujetos aparentemente sanos pero también en un número variado de alteraciones pancreáticas endocrinas (24,27,28) y exocrinas (25), en presencia de enfermedades hepáticas (24) y hepatobiliares (13,16,29), en tumores de diversas localizaciones (8,16), en linfomas (30,31,32) y en el alcoholismo crónico (16,25,33).

Es frecuente su asociación con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (34,35), la glomerulonefritis crónica (16), el lupus eritematoso sistémico (18,36), la espondilitis

anquilopoyética (37) o la polimialgia reumática (38), aunque no existe evidencia del mecanismo inmunológico que podría dar lugar a la macroenzima. Existen también pacientes asintomáticos VIH positivos (39), con sida (40) o con crioglobulinemia (41), en los que se han descrito macroamilasas.

Si coexisten macroamilasa y macrolipasa el diagnóstico diferencial del paciente puede resultar más complejo (42,43).

El principal interés de la detección de la macroamilasa, mientras no se encuentre una relación clínica de causa-efecto, es la necesidad de diferenciarla de la verdadera elevación patológica de la concentración de α -amilasa que requiere un tratamiento específico, fundamentalmente en la pancreatitis aguda. Sin embargo, es aconsejable registrar en la historia clínica la existencia de la macroenzima para evitar exploraciones diagnósticas innecesarias.

4 MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN

Actualmente no hay procedimientos específicos para la medición de la concentración de las macroamilasas, pero su existencia puede sospecharse cuando se obtienen valores de la concentración catalítica de α -amilasa en el plasma elevados respecto a los de otras enzimas pancreáticas o a los de α -amilasa en la orina, que pueden estar dentro de los límites de referencia (44).

También podemos considerar indicativo de sospecha la obtención de una excreción fraccional de α -amilasa respecto al creatinino menor del 1%, debido a que la elevada masa molar de la macroenzima impide su filtración glomerular (45). La excreción fraccional se obtiene multiplicando por 100 el cociente entre la excreción de α -amilasa y de creatinino. Este criterio posee limitaciones porque la excreción de la isoenzima pancreática es superior a la de la salival, por lo que una hiperamilasemia de predominio salival podría confundirse con la presencia de una macroamilasa (46). Hay que considerar la posibilidad de encontrar valores elevados de la excreción fraccional en pacientes con macroamilasemia y neoplasia renal (47).

Desde un punto de vista clínico hay ciertas características generales que orientan hacia la existencia de una macroenzima (15,22,25,48):

1) Discordancia entre una concentración catalítica elevada de la enzima en el suero y la ausencia de datos clínicos relacionados.

2) Persistencia de la elevación de la concentración catalítica de la enzima en el suero, cuyos valores no descienden según corresponderían a su semivida, debido a que la macroenzima tiene una semivida mayor.

Los métodos de identificación de la macroenzima son:

–Electroforesis

Se puede realizar en agarosa o en acetato de celulosa. La actividad del complejo se detecta como una banda única con menor movilidad electroforética que la α -amilasa, debido a su mayor masa molar y no por una menor carga eléctrica. La banda migra hacia el ánodo. La inmunoelectroforesis permitirá saber si la sustancia unida a la enzima es una inmunoglobulina (49,50).

Este método aislado no parece permitir la correcta identificación de las macroamilasas (25,51), aunque algunos autores lo consideran técnica de elección realizando un tratamiento

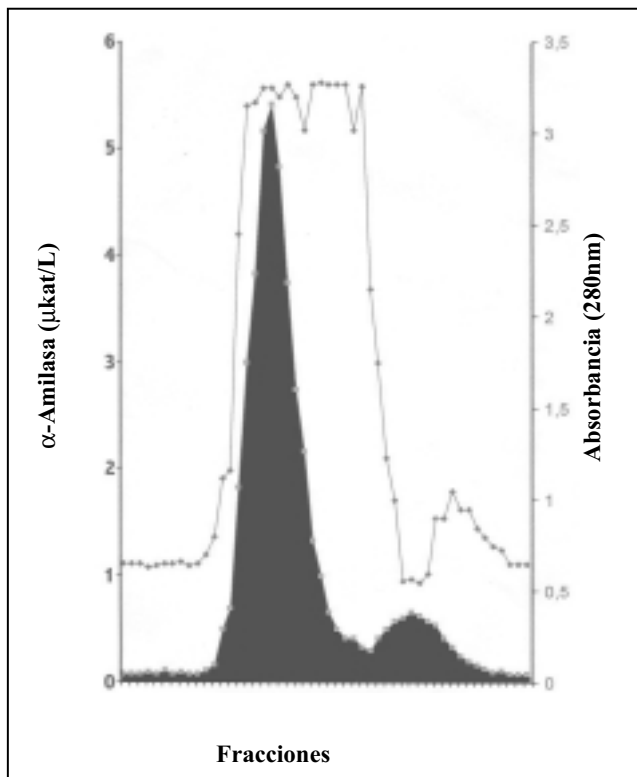


Figura 1. Perfil de elución cromatográfica de un suero macroamilasémico realizado en columna de filtración sobre gel de Sephadex G200. Las proteínas se determinaron a 280 nm tras su elución en una solución tamponada de Tris 50 mmol/L pH 7,2; se recogieron fracciones de 400 μ l. (Gráfica cedida por la Dra. Ana Grijalba)

previo de las muestras con ficina que permite separar las isoenzimas de sus formas macromoleculares (52,53).

La técnica es sencilla y semicuantitativa, precisando un riguroso control del procedimiento para que los resultados sean reproducibles. No es apropiada para ser utilizada de urgencia y se deben tener precauciones con la conservación del suero cuya estabilidad es de 1 semana a 4 $^{\circ}$ C y de 6 a 12 meses a -20 $^{\circ}$ C. Para conservaciones prolongadas se recomienda hacerlo a -70 $^{\circ}$ C (44).

-Cromatografía

La cromatografía de filtración sobre gel en columna es el procedimiento más utilizado para la detección y estudio de las macroamilasas. Se puede usar gel de dextrano (9,54), poli-acrilamida (6,7) o agarosa, encontrando la macroamilasa en el volumen muerto de la columna y la α -amilasa en el volumen posterior.

La modificación del método de Fridhandler (54) es uno de los más utilizados (21,55). Su fundamento es la separación mediante filtración en gel de dextrano de la α -amilasa unida y de la α -amilasa libre.

En la gráfica se representa en ordenadas la concentración catalítica de la enzima y en abscisas el número de la fracción correspondiente. El área sombreada representa la curva de α -amilasa y la no sombreada es la de las proteínas (Figura 1).

En los sueros de la población de referencia se observa un pico correspondiente a la α -amilasa no unida en las fracciones 20-40.

En sueros con macroamilasa se observa un primer pico inmediatamente después del espacio muerto entre las fracciones 10-20 que pertenece a la macroenzima y un segundo pico para

la α -amilasa en las fracciones 20-40. Si representamos en ordenadas la absorbancia a 280 nm y en abscisas el número de la fracción se encuentran los picos correspondientes a las inmunoglobulinas que se unen a la enzima (Figura 1).

Algunos autores consideran que la combinación de la técnica electroforética con la cromatográfica proporciona buenos resultados para la identificación de la macroenzima (25).

Una variante es la cromatografía líquida de alta resolución que proporciona una rápida cuantificación de la macroamilasa, pero el equipamiento necesario no está al alcance de todos los laboratorios (56).

-Precipitación

El método utilizado es el de Levitt y Ellis (57) que se basa en la capacidad del polietilenglicol 6000 para la precipitación diferencial de macromoléculas.

Un porcentaje de precipitación igual o mayor al 73 % supone la existencia de macroamilasa, mientras que en la población de referencia no supera el 52 % (17,57,58). Otros autores establecen los porcentajes en 71% y 61% respectivamente (59), existiendo variación en las recomendaciones (18,21,32,55).

El método de Isham (17) varía la concentración de polietilenglicol 6000 a la mitad, pero Gillet (60) recomienda la de 240 g/L de Levitt (57) ya que obtiene mejores resultados.

Es un procedimiento rápido y sencillo que no es adecuado para la detección de la macroamilasa de tipo III. Se puede utilizar combinado con el método cromatográfico.

5 RECOMENDACIONES

1. Se puede sospechar la presencia de una macroamilasa cuando se observan elevaciones de la concentración catalítica de α -amilasa en el plasma con valores de las restantes enzimas pancreáticas dentro de los límites de referencia o con una concentración catalítica de α -amilasa en la orina dentro de los límites de referencia.

2. Un dato complementario orientativo sería la presencia de una excreción fraccional de α -amilasa respecto a creatinina menor del 1 %.

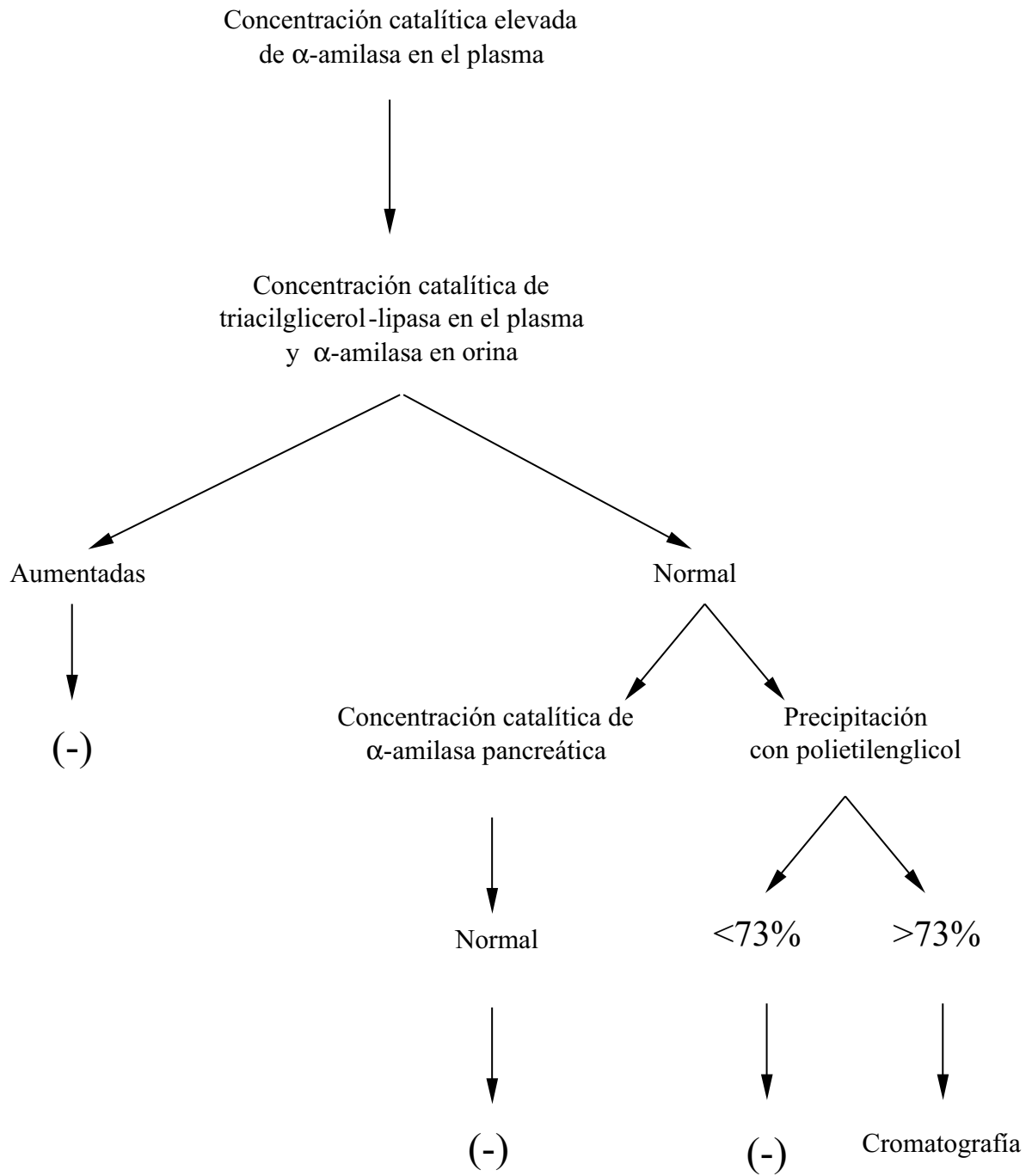
3. La interferencia producida por las macroamilasas en la medida de la concentración catalítica de la α -amilasa se puede evitar con la utilización de la medida de la concentración catalítica de la α -amilasa pancreática.

4. La correcta identificación de una macroamilasa se realizará mediante el procedimiento del Anexo A.

5. Se elige un valor discriminante de 73% para el método de precipitación con polietilenglicol 6000, aunque es recomendable que cada laboratorio establezca su propio valor discriminante.

6. La utilización del procedimiento cromatográfico es más compleja, por lo que la identificación de la composición de la macroamilasa puede no estar al alcance de todos los laboratorios.

6 ANEXO A



7 BIBLIOGRAFÍA

- Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-43.
- Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI. Globulin-bound amylase: a cause of persistently elevated levels in serum. *Ann Intern Med* 1964; 60: 1053-9.
- Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N Engl J Med* 1967; 277: 941-6.
- Levitt MD, Cooperband SR. Hyperamylasemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin. *N Engl J Med* 1968; 278: 474-9.
- Levitt MD, Goetzl EJ, Cooperband SR. Two forms of macroamylasemia. *Lancet* 1968; 1: 957-8.
- Berggren T, Levitt MD. An unusual form of macroamylasemia. *Gastroenterology* 1974; 67: 149-54.
- Levitt MD, Duane WC, Cooperband SR. Study of macroamylase complexes. *J Lab Clin Med* 1972; 80: 414-22.
- Kanno T, Sudo K. Properties of amylase-linked immunoglobulins. *Clin Chim Acta* 1977; 76: 67-77.
- Take S, Fridhandler L, Berk JE. Macroamylasemia: Possible role of polisaccharide in composition of macroamylase. *Clin Chim Acta* 1970; 27: 369-71.
- Kohler H, Kirch W, Weihrauch TR, Prellwitz W, Horstmann HJ. Macroamylasaemia after treatment with hydroxyethyl starch. *Eur J Clin Invest* 1977; 7: 205-11.
- Mishler JM, Durr HK. Macroamylasaemia following the infusion of low molecular weight-hydroxyethyl starch in man. *Eur Surg Res* 1979; 11: 217-22.
- Fridhandler L, Berk JE. Macroamylasemia. *Adv Clin Chem* 1978; 20: 267-86.
- Larcher VF, Tanner MS, Mowat AP, Bamforth F, Keenan JR. Macroamylasaemia and hepatitis in a twelve year-old boy. *Lancet* 1980; 1: 680-1.
- Domínguez Muñoz JE, Carballo Alvarez LF, de la Morena Fernández J. Macroamilasemia: actualización e importancia clínica. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 431-4.
- Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance and laboratory detection. *Clin Chem* 1989; 35: 2261-70.
- Durr HK, Bindrich D, Bode JC. The frequency of macroamylasemia and the diagnostic value of the amylase to creatinine clearance ratio in patients with elevated serum amylase activity. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 701-5.
- Isham CA, Ridgeway NA, Hedrick R, Cate JC 4th. Screening for macroamylase in a community hospital. *Clin Chem* 1984; 30: 741-2.
- Carballo Alvarez J, Domínguez Muñoz E, García Calvo J, García Albert AM, Marco Martínez J, Hernández Rodríguez A et al. Macroamilasemia en nuestro medio: estudio clínico y aportación de 10 casos obtenidos prospectivamente. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 57-60.
- Helfat A, Berk JE, Fridhandler L. The prevalence of macroamylasemia. Further study. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 54-8.
- Barrows D, Berk JE, Fridhandler L. Macroamylasemia-survey of prevalence in a mixed population. *N Engl J Med* 1972; 286: 1352.
- Stasia MJ, Cohen-Tanugi Cholley L, Laporte F, Coudray C, Cartier A, Chabert M et al. Étude comparative de deux méthodes permettant la détection de macroamylases. Application à l'évaluation d'une macroamylasémie dans une population hospitalière. *Ann Biol Clin* 1993; 50: 801-6.
- Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 349-54.
- Forsman RW. Macroamylase: prevalence, distribution of age, sex, amylase activity, and electrophoretic mobility. *Clin Biochem* 1986; 19: 250-3.
- Yoshida E, Tsuruoka T, Suzuki M, Asahara M, Okazaki T, Kadohno N et al. Sex and age distribution of patients with macroamylasemia found in the daily isoenzyme analysis. *Rinsho Byori* 1998; 46: 473-8.
- Mifflin TE, Bruns DE, Wrotnoski U, MacMillan RH, Stallings RG, Felder RA et al. University of Virginia case conference: macroamylase, macro creatine kinase and other macroenzymes. *Clin Chem* 1985; 31: 1743-8.
- Viswanath S, Wynne K. Macroamylasaemia-a prognostic marker in a syndrome of malabsorption and complete villous atrophy? An uncommon clinical condition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1321-2.
- Block MB, Berk JE, Fridhandler L, Steiner DF, Rubenstein AH. Diabetic ketoacidosis associated with mumps virus infection. Occurrence in a patient with macroamylasemia. *Ann Intern Med* 1973; 78: 663-7.
- Goldberg DM, Spooner RJ. Amylase, isoamylase and macroamylase. *Digestion* 1975; 13: 56-75.
- Backer ET, Holtzer JD. Misleadingly high amylase and pancreatic amylase activity in the plasma of patients with macroamylasemia. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1705-7.
- Yoshida K, Minegishi Y, Okawa H, Yata J, Tokoi S, Kitagawa T et al. Epstein-Barr virus-associated malignant lymphoma with macroamylasemia and monoclonal gammopathy in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 85-9.
- Zimmerman HM, Bank S, Buch P, Katzka I, Lendvai S. Macroamylase in the pleural fluid of a patient with lymphoma. *Gastroenterology* 1983; 85: 190-3.
- Ramón Enríquez J, Galván E, Uscanga L, Robles Díaz G. Serum macroamylase in a subject with non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Invest Clin* 1990; 42: 285-9.
- Kammerer J, Ekindjian OG, Duchassaing D, Ramis Y, Leluan G, Fouet P. Clinical and biological aspects of macroamylasemia. *Ann Med Interne* 1979; 130: 303-6.
- Cutolo M, Sulli A, Barone A, Piccioto A, Mangraviti S, Seriolo B et al. Macroamylasemia: a possible cause of unexplained hyperamylasemia in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 290-2.
- Aoki A, Hagiwara E, Atsumi Y, Shirai A, Igarashi T, Narita et al. A case report of macroamylasemia with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1989; 29: 207-12.
- Hasselbacher P, Myers AR, Passero FC. Serum amylase and macroamylase in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 198-201.
- Hansen HR, Van Kley H, Knight WA Jr. Macroamylasemia due to binding by protein. *Am J Med* 1972; 52: 712-20.
- Nakamura T, Naito C, Kobayakawa H, Kumai M, Ito H, Kawamura M et al. A case of polymyalgia rheumatica complicated by macroamylasemia. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1987; 76: 409-13.
- Foo Y, Konecny P. Hyperamylasaemia in asymptomatic HIV patients. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 259-62.
- Greenberg RE, Bank S, Singer C. Macroamylasaemia in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Med J* 1987; 63: 677-9.
- Touboul JP, Hadchouel P, Hirsch-Marie H, Caroli J, Renault H. Macroamylasemia associated with malabsorption and cryoglobulinemia. Clinical and biological study of a new case. *Med Chir Dig* 1974; 3: 419-26.
- Yamashiro A, Oita T, Sakizono K, Imoto S, Kasakura S. Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient. *Rinsho Byori* 1997; 45: 391-4.
- Zaman Z, Van Orshoven A, Marien G, Fevery J, Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clin Chem* 1994; 40: 939-42.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Enzimas. Recomendaciones para la determinación de isoenzimas de la α -amilasa en suero sanguíneo humano. *Quim Clin* 1997; 16: 32-5.
- Levitt MD, Rapoport M, Cooperband SR. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia. *Ann Intern Med* 1969; 71: 919-25.
- Berk JE, Fridhandler L, Montgomery K. Simulation of macroamylasemia by salivary-type («S type») hiperamylasaemia. *Gut* 1973; 14: 726-9.
- Kazmierczak SC, Van Lente F, McHugh AM, Katzin WE. Macroamylasemia with a markedly increased amylase clearance ratio in a patient with renal cell carcinoma. *Clin Chem* 1988; 34: 435-8.
- Klonoff DC. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med* 1980; 133: 392-407.
- Harada K, Nakayama T, Kitamura M, Sugimoto T. Immunological and electrophoretic approaches to macroamylase analysis. *Clin Chim Acta* 1975; 59: 291-9.
- Kobayashi T, Nakayama T, Kitamura M. Electrophoretic identification of serum immunoglobulins linked to amylase: macroamylase. *Clin Chim Acta* 1978; 86: 261-5.
- Kammeraat C, de Jong JA. Macroamylase not always evidenced by a broad band in agarose gel electrophoresis. *Clin Chem* 1985; 31: 1078-9.
- Sánchez MR, Oliver C, Peña M, Neira C. Macroamilasemia: Incidencia en nuestro medio, observaciones sobre el tipo de macroamilasemia en catorce pacientes. *Anal Clin* 1995; 78: 41-4.
- Crofton PM. Site of alkaline phosphatase attachment in alkaline phosphatase-immunoglobulin G complexes. *Clin Chim Acta* 1981; 112: 33-42.
- Fridhandler L, Berk JE, Ueda M. Macroamylasemia: rapid detection method. *Clin Chem* 1971; 17: 423-6.
- Grijalba A, León JM, García MI, Rivero A, Gorri I, Palacios M et al. Macroamilasemia: una realidad clínica y una posible fuente de error. *Quim Clin* 1995; 14: 35-9.
- Fourmy D, Pradayrol L, Bommelaer G, Ribet A. Macroamylasemia: rapid detection by HPLC. *Gastroenterol Clin Biol* 1982; 6: 249-51.
- Levitt MD, Ellis C. A rapid and simple assay to determine if macroamylase is the cause of hyperamylasemia. *Gastroenterology* 1982; 83: 378-82.
- Bretagne JF, Nettavongs SM, Savoure N, Gastard J. Macroamylasémie: détection rapide et simple par le PEG 6000. *Presse Méd* 1983; 12: 898-9.
- Ventrucci M, Cipolla A, Middonno M, Racchini C, Pollini E, Melzi d'Eril GV. Macroamylase detection in serum using selective precipitation: a rapid and reliable assay. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 846-9

60. Gillet MG, Gunneberg A, Goldie DJ. Demonstration of macroamylasemia by polyethylene glycol (PEG) precipitation requires correct PEG concentration. Clin Chem 1995; 41: 956-7.

Correspondencia:
SEQC
Comisión de Interferencias y Efectos
de los Medicamentos en Bioquímica
Clínica
c/ Padilla, 323-325
08025 Barcelona