

## CUANTIFICACIÓN PLASMÁTICA DE EMICIZUMAB PARA EL MONITOREO DE PACIENTES CON HEMOFILIA A CON Y SIN INHIBIDORES

Fervari, Pamela<sup>1</sup>; Detarsio, Germán<sup>2</sup>; Schoepf, Maria Victoria<sup>2</sup>; Maroni, Georgina<sup>2</sup>; Gaggioli, Stefan<sup>2</sup>; Casesi, Paulina<sup>2</sup>; Pratti, Arianna<sup>2</sup>; Raviola, Mariana<sup>2</sup>

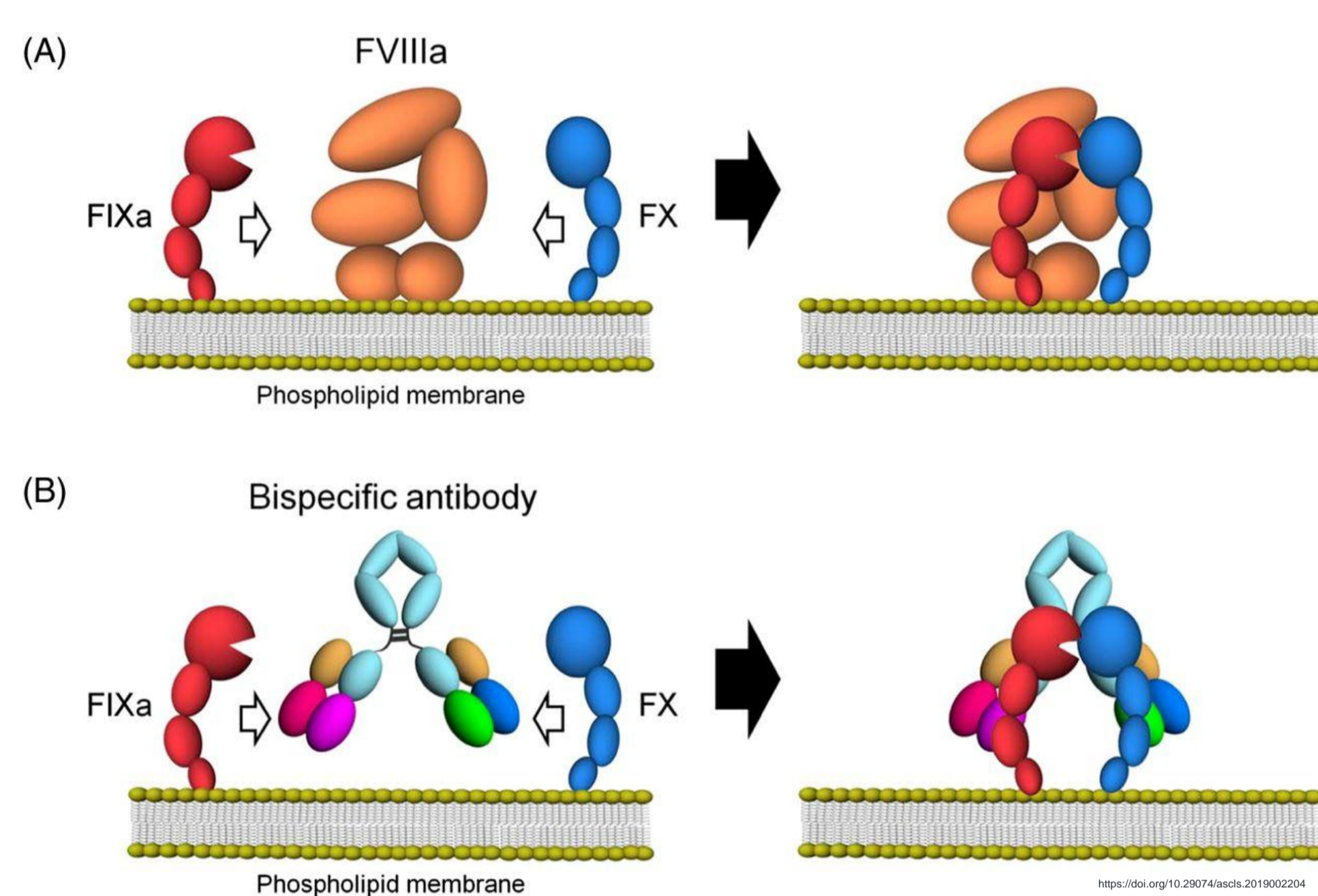
<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Sala 9, Hospital Provincial del Centenario

### INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una patología hemorrágica hereditaria, caracterizada por la deficiencia de factor VIII (FVIII) de la coagulación. El tratamiento clásico está basado en la reposición del factor de coagulación deficiente, siendo el efecto adverso más significativo el desarrollo de inhibidores, que son aloanticuerpos dirigidos contra el factor administrado. Para resolver esta problemática, se han desarrollado nuevos fármacos, dentro de este grupo se encuentra el Emicizumab (EMI), un anticuerpo monoclonal que simula la acción del FVIII. El control de los niveles plasmáticos de EMI en algunas circunstancias es necesario para alcanzar un tratamiento personalizado y costo-efectivo, sin embargo, en nuestro país no contamos con calibradores y controles comerciales para realizar este seguimiento por lo que en varios laboratorios se ha validado un método para medir EMI con reactivos "in house", y de esta manera dar una solución para estos pacientes.

### OBJETIVO

Control de pacientes hemofílicos mediante una técnica validada, que tiene una buena correlación con la clínica del paciente. Permite la cuantificación plasmática de EMI, basado en la medición de FVIII por método coagulométrico en una etapa modificada, utilizando calibradores y controles preparados "in-house".



### MARCO TEORÍCO

#### EL LABORATORIO EN HEMOFILIA A

##### I. Diagnóstico: Se basa en tres principios fundamentales

- Clínica: para diagnosticarla primero hay que sospecharla.
- Pruebas de detección: tales como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) o pruebas de la función plaquetaria para identificar la posible causa de la hemorragia.
- Pruebas de confirmación del diagnóstico: mediante ensayos de factor.

##### II. Control del tratamiento

- Coagulograma básico.
- Determinación de factor para verificar la respuesta al tratamiento y la adherencia del paciente.
- Curvas de farmacocinética para lograr una correcta dosificación del medicamento en cada caso particular.
- La detección de inhibidores mediante **pruebas de mezcla y pruebas de potenciación**.

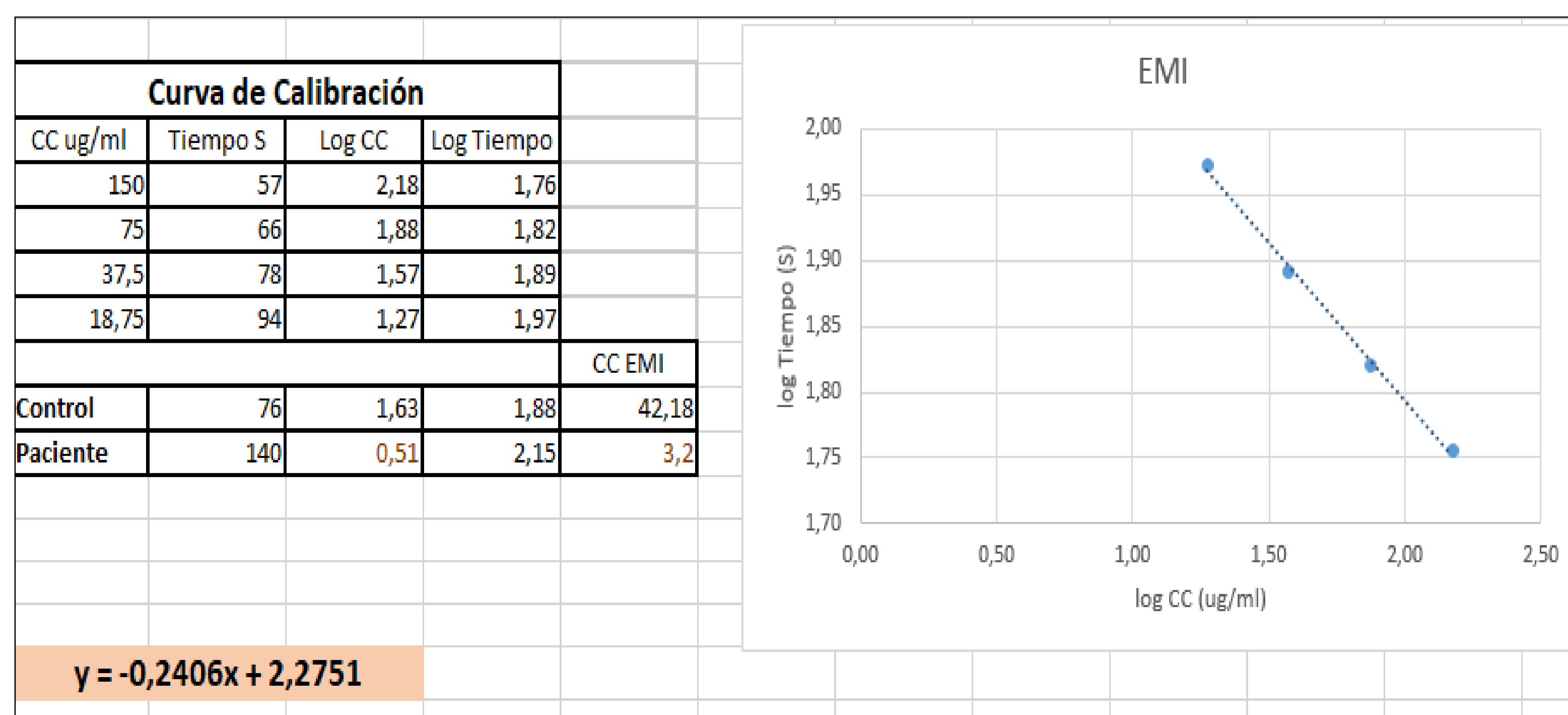
### METODOLOGÍA

#### 1. PREPARACIÓN DE CALIBRADORES

ETAPA	DETALLE
Ampolla del fármaco a partir de la cual se prepara el calibrador	60 mg/0.4 ml = 150.000 ug/ml
Solución madre	3000 ug/ml (dil 1/50 en buffer imidazol)
Calibrador base	300 ug/ml (dil 1/10 en plasma deficiente de FVIII)
Curva	150 – 75 – 37.5 – 18.7 ug/ml
Control	42 ug/ml

#### 2. PROCEDIMIENTO

- Dilución 1/80 de calibradores, control y muestra.
- Mezcla 1:1 con **plasma sustrato para FVIII**.
- Determinación de FVIII por método coagulométrico en una etapa.
- Construcción de la curva doble logarítmica.
- Cálculo de la concentración mediante extrapolación.



Se realizó la determinación en un paciente que no había recibido tratamiento en los últimos meses debido a problemas con su obra social. A pesar de esto el paciente tiene un porcentaje medible de fármaco, lo que ayuda al médico a elegir la dosis con la que se retomará el tratamiento.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos como Emicizumab ofrece una mejora en el tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes con Hemofilia A, ya que proporciona una profilaxis efectiva para el sangrado y se puede administrar de forma ambulatoria mediante inyección subcutánea, lo cual es más cómodo y menos invasivo, característica importante que permite aumentar la adherencia y reduce las hospitalizaciones y la necesidad de usar agentes bypass. Además, plantea para el laboratorio el desafío de desarrollar métodos para monitorizar el tratamiento con estos nuevos fármacos y brindar la posibilidad al médico de ofrecer a cada paciente una terapia personalizada y adaptada a sus necesidades específicas.