

2009

Recomendaciones sobre Portadoras en Hemofilia

*Rodríguez-Martorell FJ¹, Mingot ME¹, Palomo A¹, Núñez R¹,
Pérez-Garrido R¹, Villar A, Tizzano EF, Alonso C, Altisent C,
Aznar JA, Batlle J, Bermejo N, Blázquez A, Galmes B, García-
Frade LJ, Iruín G, López-Cabarcos C, Lucía JF, Moreno M,
Sedano C, Simón MA, Soriano V, Turnés J, Liras A.*

¹Grupo Andaluz de Coagulopatías Congénitas (GACC)



**Real Fundación
VICTORIA EUGENIA**

COMISIÓN CIENTÍFICA DE LA REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA

Reservados todos los derechos. De conformidad con lo dispuesto en el art. 534-bis del Código Penal vigente. Prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin previo consentimiento de la editorial.

Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y
Federación Española de Hemofilia
Servicio de Publicaciones
Sinesio Delgado, 4 - Teléfs.: 91 314 65 08 / 91 314 78 09
28029 MADRID

ISBN: 978-84-692-9583-0
Nº de Registro: 10/10413
Depósito Legal: M-6859-2010

Impresión: EFCA, S.A.
Maquetación: HEMOCOPY, S.L.

RECOMENDACIONES SOBRE PORTADORAS EN HEMOFILIA

Rodríguez-Martorell FJ¹, Mingot ME¹, Palomo A¹, Núñez R¹, Pérez-Garrido R¹, Villar A, Tizzano EF, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Bermejo N, Blázquez A, Galmes B, García-Frade LJ, Iruín G, López-Cabarcos C, Lucía JF, Moreno M, Sedano C, Simón MA, Soriano V, Turnés J, Liras A.

INTRODUCCIÓN

La Hemofilia es una enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X, causada por una alteración en los genes F8 o F9 que producen, respectivamente, el factor VIII (FVIII) y el factor IX (FIX) de la coagulación. Clásicamente los varones presentan la clínica hemorrágica y las mujeres la portan pero no la padecen, hecho éste que ya fue descrito, por primera vez, por *John Hay* en 1813 en Boston, en una familia a cuyos miembros afectados por la enfermedad los denominó "sangradores". Los hijos de los "sangradores" no estaban afectados pero sí los nietos fruto de sus hijas. Era la primera vez que se relacionaba a la mujer como eslabón de transmisión (portadora).

Las portadoras han sido las grandes olvidadas hasta hace pocos años en la historia de la Hemofilia, tanto en los aspectos diagnósticos como en los clínicos (1). Se estima que este grupo de portadoras es muy numeroso, ya que por cada paciente hemofílico hay, aproximadamente, una media de cuatro portadoras. Así, en España se calcula que este grupo puede ser de alrededor de diez mil personas.

El fin de estas Recomendaciones sobre Portadoras en Hemofilia, es hacer una puesta al día sobre distintos aspectos de este colectivo.

El primer objetivo deber ser identificar, dentro de los grupos familiares, las portadoras probables, gracias hoy día a los grandes avances experimentados en el área de la genética molecular. Las portadoras ciertas u obligadas, son aquellas que son hijas de pacientes hemofílicos y las que tienen antecedentes por vía materna de Hemofilia y un hijo afectado. También se deben realizar los estudios genéticos para saber la mutación exacta que causa la enfermedad en dicha familia para poder tomar decisiones sobre futuros embarazos. Finalmente, aquellas familias en las que aparece la enfermedad en un caso aislado o esporádico (sin antecedentes) también deben someterse a estos estudios para verificar si la madre es portadora o no (mutación de novo). Si lo fuera, sería necesario estudiar a otras mujeres, en edad fértil, de dicho grupo familiar para descartar que no hay otras portadoras.

¹ Grupo Andaluz de Coagulopatías Congénitas (GACC)

Otro aspecto fundamental de laboratorio es conocer dentro de las portadoras sus niveles basales de FVIII o de FIX, como mínimo en tres ocasiones diferentes ya que pueden variar durante el ciclo hormonal en la mujer, con los anticonceptivos y en el embarazo, especialmente en lo que respecta a FVIII. Aproximadamente hay un 50% de portadoras con valores normales entre 50-150 UI/dL (50-150% del valor normal). Los niveles inferiores varían desde aquellos valores similares a Hemofilia grave (muy pocos casos) hasta valores de Hemofilia moderada, siendo el grupo mayoritario aquellas portadoras con niveles de factor equivalentes a una Hemofilia leve.

En lo que respecta a la clínica de las mujeres portadoras, ésta consiste en menorragias, hemorragias en mucosas y cutáneas, hemorragias posparto y poscirugía y menos frecuentes los hemartros y hematomas musculares postraumáticos en relación siempre a los niveles de FVIII/FIX. El grupo de portadoras con valores inferiores a 1 UI/dL (<1% del valor normal) debe ser tratado de forma semejante que una Hemofilia grave, aunque hay que resaltar que esta última situación no es la más habitual.

La planificación familiar en aquellas mujeres portadoras de Hemofilia debe ser considerada por la pareja en conjunto después de haber recibido un consejo genético adecuado y toda la información disponible, ya que decisiones unilaterales pueden conducir a problemas psicológicos. Dentro del consejo genético la pareja debe ser informada de las técnicas actualmente disponibles. Si la pareja decide un embarazo normal se dispone de un diagnóstico, no invasivo, del sexo del feto que se realiza con una extracción de sangre materna entre la séptima y la novena semana de gestación. Si fuera un varón se podría hacer diagnóstico prenatal que consiste en la obtención de vellosidades coriónicas por vía transabdominal entre la 11ª y la 13ª semana de gestación con lo que se tendría la certeza de si el futuro niño puede o no padecer la enfermedad. Otra opción es el diagnóstico genético preimplantacional con todas las dificultades inherentes a esta técnica (se explica en la sección de opciones reproductivas).

El seguimiento del embarazo y del parto de una portadora de Hemofilia debe ser llevado a cabo en conjunto por el ginecólogo y el hematólogo si hay afectación o se desconoce si puede haberla. Para la decisión de parto por vía vaginal o cesárea no hay criterios en la literatura sobre que es mejor.

Si se sabe que es una niña y la madre es una portadora con niveles normales de FVIII o FIX, el embarazo se puede seguir solo por el ginecólogo, exceptuando las portadoras con valores moderados y bajos en cuyo caso puede ser necesaria la utilización de desmopresina o de concentrados de factores de la coagulación.

La última parte de estas recomendaciones trata el tema de la legislación actual respecto al tema de portadoras.

PATRÓN DE HERENCIA Y CONCEPTO DE PORTADORA

A pesar de ser conocida desde la antigüedad, los mecanismos moleculares de la Hemofilia no se han conocido hasta bien entrado el siglo XX. Así, en los años 50 (47, 48) se diferenciaron dos tipos de Hemofilia, la Hemofilia A (la más frecuente ya que representa el 85% de los casos) y que es debida a la ausencia o alteración funcional del factor VIII, y la Hemofilia B que representa el 15% restante de la casuística y que se debe a un defecto en el factor IX. Ambos tipos tienen un comportamiento clínico similar y un patrón de herencia también semejante ("ligada al sexo"). La razón de la similitud de la sintomatología es que ambos factores actúan

conjuntamente en un mismo paso en que se activa el factor X, integrados en un complejo molecular denominado “tenasa” (**Figura 1**).

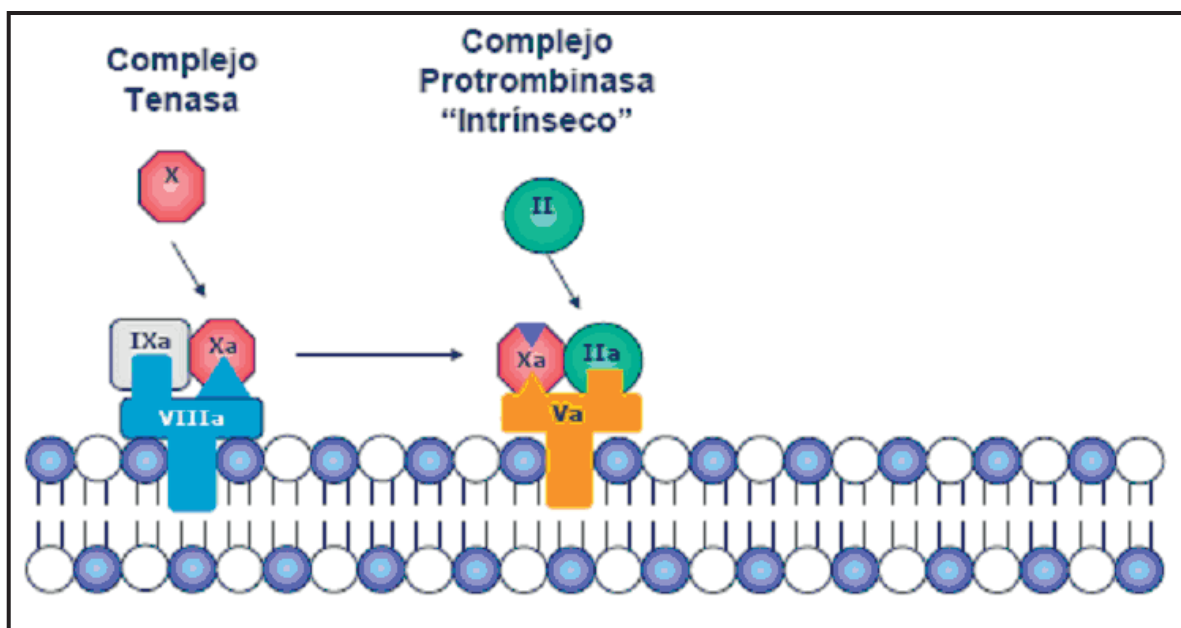


Figura 1. Acción conjunta de los factores VIII y IX en el complejo “tenasa”.

Por otra parte, el peculiar patrón de herencia se debe a que los genes que producen ambos factores (F8 y F9) están localizados en el cromosoma X (más precisamente en el brazo largo de dicho cromosoma, Xq28 el gen F8 y Xq27 el gen F9), que forma parte del par 23 que condiciona el sexo (masculino o femenino) (**Figura 2**).

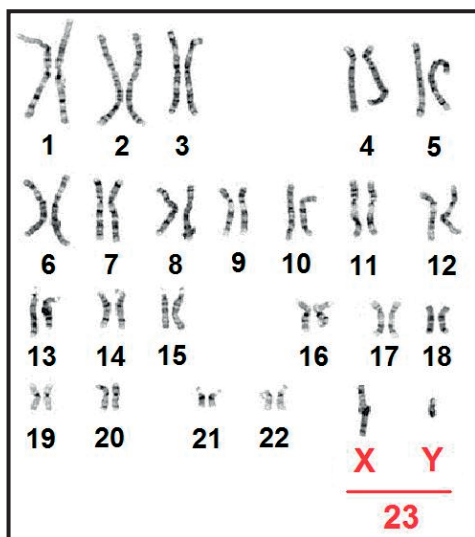


Figura 2. Cariotipo humano normal. Los cromosomas X e Y forman el par 23, y son los llamados cromosomas sexuales o heterocromosomas.

Los varones tienen un solo cromosoma X (genotipo XY) siempre procedente de la madre, mientras que las mujeres tienen 2 cromosomas X, uno de origen paterno y otro de origen materno (genotipo XX). Por esta razón, un varón que reciba de su madre un cromosoma X con el gen F8 o F9 alterados, tendrá una producción reducida o nula de la proteína correspondiente (factor VIII o factor IX), por lo que padecerá la enfermedad. Una mujer, sin embargo, aunque herede de uno de sus progenitores un cromosoma X con el gen F8 o F9 alterados, tendrá el gen normal en el otro cromosoma X que producirá el factor correspondiente haciendo que la mujer

presente menos síntomas hemorrágicos y que no padezca Hemofilia. Así pues, el concepto de portadora es aquella mujer que tiene la alteración genética pero que no padece la sintomatología de la enfermedad aunque puede transmitirla a su descendencia (**Figura 3**).

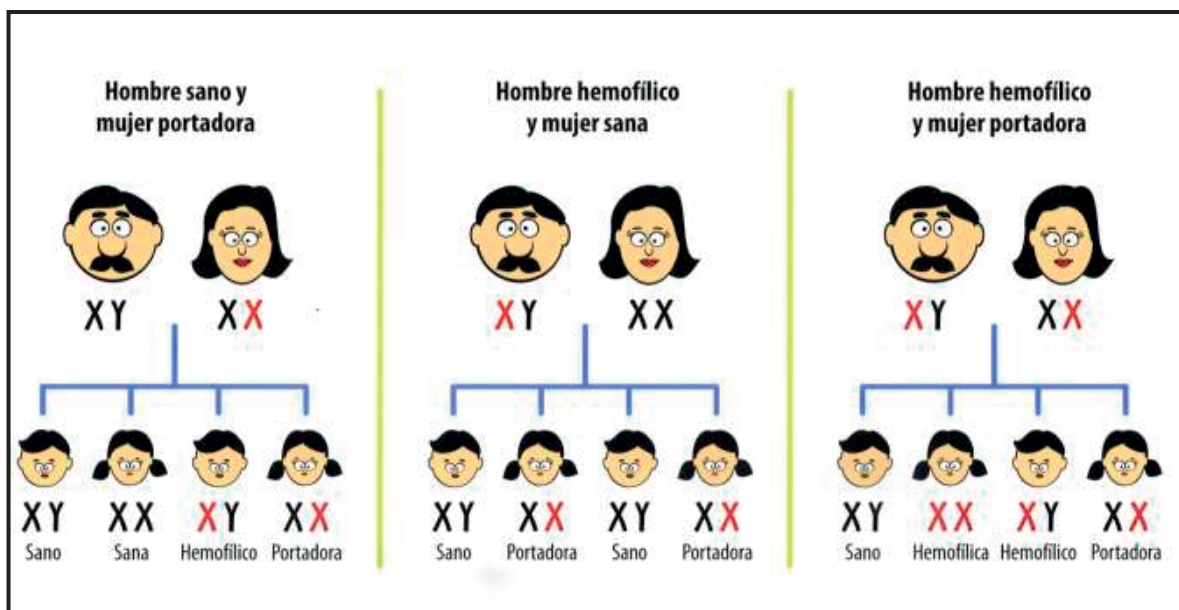


Figura 3. Patrón clásico de herencia ligada al sexo, para enfermedades ligadas al cromosoma X. El varón afectado de Hemofilia tiene alterado el cromosoma X (X^hY); la mujer portadora tiene sólo uno de los 2 cromosomas X alterado (X^hX). (Tomado de Ref. nº 35)

Según la herencia clásica ligada al cromosoma X, un paciente hemofílico varón (X^hY) no tendrá hijos varones afectados ya que heredan el cromosoma Y normal de su padre, mientras que todas sus hijas serán obligatoriamente portadoras porque heredan el X^h del padre con la mutación responsable de la Hemofilia. Una mujer portadora (X^hX) tendrá un riesgo, en cada embarazo, del 25% de concebir un hijo varón afectado (hemofílico) y otro 25% de concebir una hija portadora; el 50% de probabilidad restante será de tener un hijo o hija no afectados. Por último, en teoría, una mujer puede ser hemofílica si su padre es hemofílico y su madre portadora (existen varias familias registradas en España en esta situación) (2).

Las mujeres reciben una doble información genética para los genes contenidos en el cromosoma X, una de origen paterno y otra de origen materno. Por ello, en épocas precoces del desarrollo embrionario, es decir poco tiempo después de la concepción, en el embrión femenino se va a inactivar en cada célula uno de los dos cromosomas X de forma aleatoria (al azar). Esto ocurre cuando el embrión tiene pocas células de tal forma que todas las células hijas llevarán el mismo cromosoma X inactivado. Como consecuencia, si uno de dichos cromosomas tiene un gen anómalo F8 o F9, dependiendo de cuál se encuentre inactivado en un menor o mayor número de células, la mujer tendrá un nivel mayor o menor del factor correspondiente. En el caso de que en la mayoría de las células el inactivado sea el cromosoma X con el gen normal, el nivel de factor estará disminuido (inferior al 50%) y la mujer podrá tener sintomatología hemorrágica similar a la de un varón hemofílico leve o, a veces, moderado. Éste es el concepto de "portadora de niveles bajos". Este fenómeno biológico fue descrito por *Mary Lyon*, por lo que se conoce como "lyonización" o inactivación extrema de uno de los cromosomas X. Dicho mecanismo es el responsable de que las mujeres tengan una doble población celular en todo su organismo, de acuerdo a cuál de los respectivos alelos F8 o F9 estén activados. La lyonización —debe quedar muy claro— es un proceso fisiológico y nunca patológico, si bien en una portadora de Hemofilia puede repercutir negativamente en los niveles de factor circulante.

En el caso de una lyonización o inactivación extrema, el nivel de factor en una mujer podría ser muy bajo (inferior al 30%), a pesar de ser genéticamente sólo portadora, con las consiguientes repercusiones en la sintomatología hemorrágica y, en consecuencia, en la necesidad de tratamiento. Se han descrito en la literatura científica casos de portadoras con la inversión en el intrón 22 y con una lyonización extrema del cromosoma X sano por lo que se comportan como hemofilias graves. Además, algunas patologías (como el síndrome de Turner, que se caracteriza por presentar un solo cromosoma X) pueden hacer que la mujer sufra síntomas hemorrágicos y se comporte como hemofílica.

El tipo de alteración (mutación) que presente el gen del factor implicado será el responsable de que se sintetice y se segregue a la circulación sanguínea algo o nada de factor, originando los diferentes "grados" de la enfermedad (leve, moderada, grave) (4). Algunas de estas mutaciones favorecerán la aparición de inhibidores en los pacientes cuando reciban tratamiento sustitutivo, por lo que su estudio diagnóstico es muy importante.

DIAGNÓSTICO: GENEALOGÍA, LABORATORIO CONVENCIONAL Y ESTUDIOS GENÉTICOS

Genealogía

La Hemofilia es una enfermedad poco prevalente (los enfermos no representan un porcentaje elevado de la población), pero la gravedad de sus síntomas y las posibles secuelas incapacitantes a largo plazo justifican la detección precoz de personas asintomáticas que puedan transmitirla (en este caso portadoras), con el fin de realizar una prevención primaria. Esta es la base del consejo genético, cuyo primer paso sería la localización de posibles portadoras y su estudio diagnóstico. La incidencia (o aparición de nuevos casos) es de 1 por cada 6.000 varones nacidos vivos para la Hemofilia A y de 1 por cada 30.000 para la Hemofilia B. Se estima que por cada varón afectado puede haber una media de 4 mujeres portadoras en la familia.

El primer paso en el estudio de posibles portadoras es la correcta elaboración del "árbol genealógico", o genealogía de una familia en la que existen pacientes hemofílicos. Esto permite ubicar a cada una de las mujeres y valorar, según la relación de parentesco con los varones afectados, sus probabilidades teóricas de ser portadora. Así, se puede hablar de:

Portadoras obligadas: Aquellas que con seguridad son portadoras (todas las hijas de un varón afectado de Hemofilia; las mujeres con más de un hijo hemofílico, excepto por embarazo gemelar, y las mujeres con un hijo hemofílico que tengan, además, antecedentes de otros varones hemofílicos por vía materna como hermanos, tíos, etc).

Portadoras posibles: Aquellas que pueden serlo por el árbol genealógico familiar, pero que no existe certeza completa (las mujeres con un solo hijo hemofílico y sin antecedentes familiares; todas las hijas de una mujer "portadora obligada"; todas las mujeres con antecedentes familiares de Hemofilia por vía materna).

Aproximadamente en un 30% de los casos no existen antecedentes familiares de Hemofilia en una mujer que tiene un hijo varón afectado. Estos casos se denominan esporádicos y constituyen un grupo de especial interés diagnóstico, ya

que son de gran trascendencia para el consejo genético. En la mayoría de ellos, la mujer es portadora porque la heredó de su madre portadora de manera silenciosa (sin afectados) o porque se dió una "mutación *de novo*" en el gameto paterno (espermatozoide). Otras veces las células germinales paternas tienen más espermatozoides mutados aunque en otras células del organismo como el hígado o la sangre periférica no está presente, evento conocido como "mosaicismo o mosaico en línea germinal" (3).

En ninguno de estos casos, el padre de la portadora presenta la enfermedad. La otra alternativa es que la madre del caso esporádico no sea portadora cuando estudiamos su gen F8 o F9 en el ADN extraído de sangre periférica o a partir de células bucales, pero la mutación se origina *de novo* únicamente en el óvulo que dio origen al paciente hemofílico o está presente en otros óvulos (mosaicismo germinal). El riesgo residual de recurrencia en estos últimos casos puede ser de alrededor del 10%, por lo que se recomienda siempre ofrecer un diagnóstico prenatal (5, 37).

Laboratorio convencional

En cuanto al diagnóstico de laboratorio en sí, la prueba más sencilla disponible es la cuantificación del nivel del factor implicado (FVIII o FIX). Si este nivel se encuentra por debajo del valor normal (inferior al 50%) esto indica, con bastante probabilidad, que la mujer en estudio va a ser portadora. Una técnica complementaria ha sido la determinación del nivel de factor von Willebrand (FvW) que, por definición, es normal en una familia con Hemofilia A. Se calcula el cociente entre el FVIII y el FvW, de tal forma que una relación inferior a 0,7 en una mujer es bastante indicativo de que sea portadora. Sin embargo, en algunos casos el FvW puede estar disminuido por otras causas (mujeres del grupo sanguíneo 0 o que tengan asociada una de las variantes de la enfermedad de von Willebrand) y en otros casos puede darse que mujeres que realmente son portadoras tengan valores en plasma del factor implicado dentro de la normalidad. Por tanto, estos métodos pueden tener alguna utilidad pero, en absoluto, son definitivos para el diagnóstico de portadoras (6).

Estudios genéticos

El estudio genético es, hoy día, el único método de alta fiabilidad que permite confirmar o desestimar a una mujer como portadora de Hemofilia. El estudio genético aplicado al diagnóstico médico ha sido la consecuencia de la intensa expansión de los conocimientos básicos de la genética molecular, es decir, del conocimiento de cómo funciona la transmisión de la herencia, que a nivel molecular significa en que forma se transmite la información contenida en el ADN del núcleo celular (7).

Es necesario recordar que la información genética de cualquier individuo está contenida en el ADN del núcleo celular. El ADN es una molécula muy larga constituida por la combinación de 4 nucleótidos básicos (citosa, guanina, adenina y timina, abreviados C, G, A y T), hasta un total de 3,2 billones de nucleótidos o "pares de bases" (**Figura 4**).

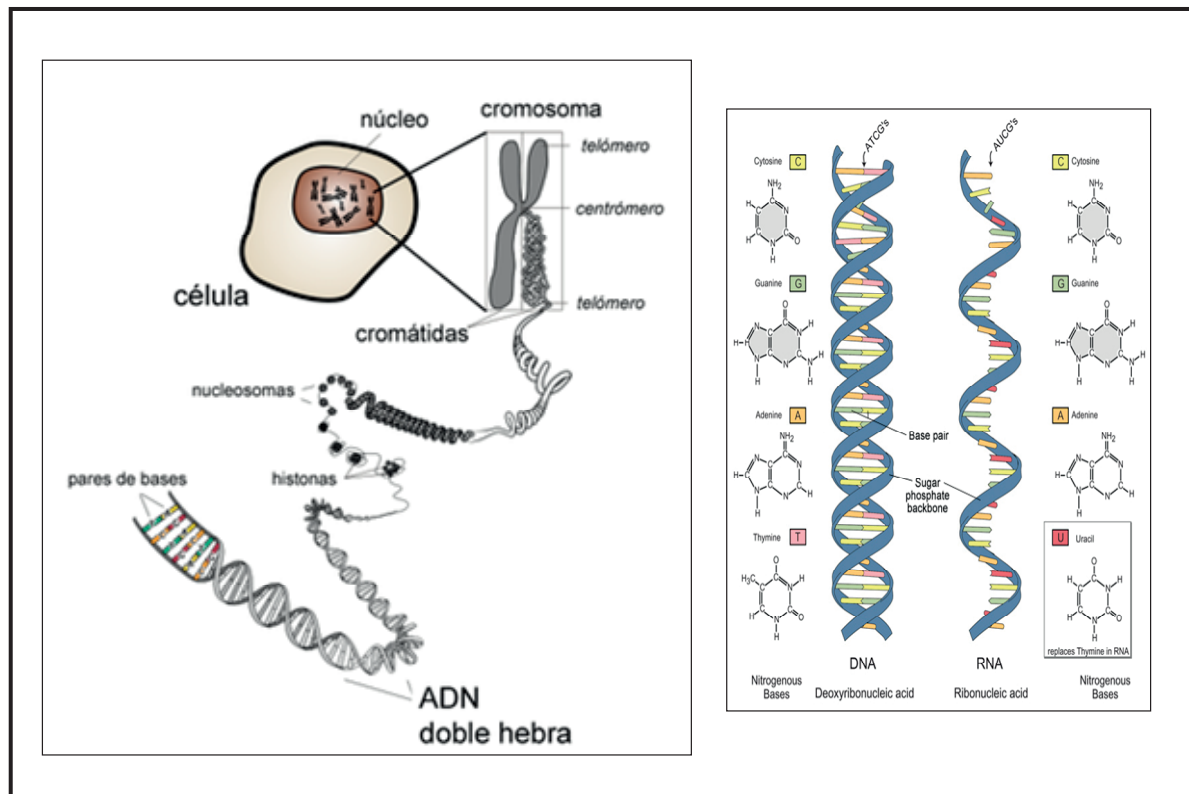


Figura 4. Estructura del ADN. Está compuesto por la repetición, varios millones de veces, de 4 nucleótidos o “bases” (C, G, A, T). La secuencia en que éstas se disponen da lugar al “código genético”.

Esta gran molécula está dividida en 23 pares de fragmentos semejantes u homólogos, que son los denominados “cromosomas” (**Figura 2**). Dentro de cada par homólogo uno es de origen paterno y otro de origen materno. En cada cromosoma se localizan múltiples zonas que codifican una determinada proteína; cada una de estas unidades de codificación se denominan “genes”. La secuencia en que se encuentran combinados los 4 nucleótidos es la responsable del “código genético”, ya que cada triplete o combinación de 3 bases consecutivas (por ejemplo TGG, ATC, CGA...), llamada “codón”, es traducida en un aminoácido diferente cuando se sintetiza la proteína. Es fácil comprender que un simple cambio de nucleótido, o “mutación”, puede causar un cambio en la estructura final de la proteína que altere su función, su liberación a la sangre o, incluso, que interrumpa su síntesis. Se han descrito múltiples alteraciones genéticas que pueden variar de una familia a otra, aunque algunas son recurrentes y están presentes en más de una familia. Su identificación en cada paciente hemofílico de una determinada familia, permitirá rastrear la presencia de las mismas alteraciones genéticas en las mujeres potencialmente portadoras y, por tanto, confirmar el diagnóstico. Así mismo, la detección de dichas mutaciones en material fetal o embrionario, es el fundamento del diagnóstico prenatal o preimplantacional, respectivamente, como se explica más adelante.

El diagnóstico genético de la Hemofilia se basa en dos tipos de estudios:

- *Directos*: Identificación de la mutación responsable.
- *Indirectos*: Estudio de las “variantes normales”, o polimorfismos del gen, en una familia para intentar averiguar cuál es el cromosoma X que se asocia a la Hemofilia en ella. Los estudios indirectos cobran importancia en los casos en que el estudio del gen no consiga detectar ninguna alteración que justifique la enfermedad o cuando no hay afectado disponible. Siempre complementa el estudio directo y es muy

útil para situaciones especiales, por ejemplo, en el diagnóstico en una única célula embrionaria.

El gen F8, que produce el factor VIII, es bastante grande, ya que tiene unos 186.000 pares de nucleótidos (186 kb). Consta de 26 exones (zonas que producen la proteína del factor VIII) y 25 intrones (o zonas reguladoras, no codificantes, que se disponen en la secuencia del gen entre los exones).

Por tanto, su estudio va a ser complejo, porque cualquier alteración (cambio de un nucleótido por otro, pérdida de un fragmento del gen, etc) puede ser la responsable de la Hemofilia en una familia en concreto. Sin embargo, hay una serie de alteraciones que aparecen con mayor frecuencia que otras.

Así, en casi un 40-45% de los casos de Hemofilia A grave se puede detectar la inversión del intrón 22 (38). En esta alteración genética, hay una región dentro del intrón 22 que es muy parecida ("homóloga") a otras 2 regiones que están fuera del gen, más hacia el extremo del cromosoma X. En la producción del ADN de los gametos se puede producir una unión (recombinación) errónea de estas zonas, que lleva al cambio de dirección (o inversión) de un gran fragmento del gen (exones 1 al 22) respecto al otro fragmento final (**Figura 5**). Al quedar el gen partido en dos y estas partes en posición opuesta, se produce la ausencia total de FVIII funcional (Hemofilia A grave). Esta mutación se origina, casi exclusivamente, en las líneas germinales de los espermatozoides, por lo que todas las madres de pacientes con inversión del intrón 22 son virtualmente portadoras y se detecta en casos *esporádicos* en el nieto varón del sujeto que la sufrió, al ser su hija portadora no sospechada ni esperada (8).

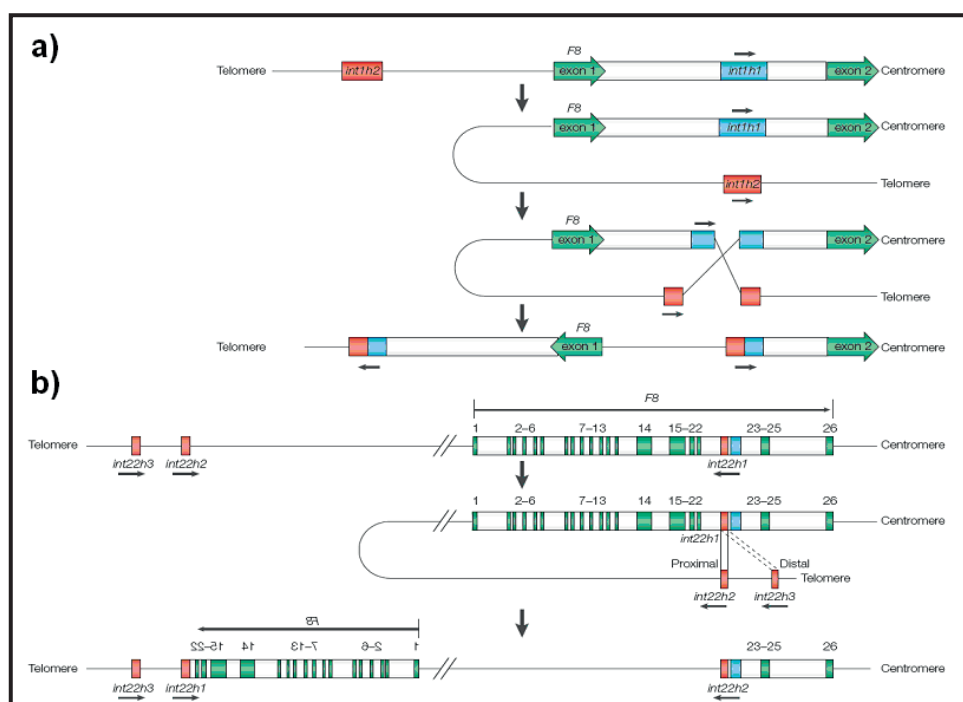


Figura 5. Inversión del intrón 1 (a) y del intrón 22 (b) del gen del factor VIII, por recombinação homóloga intracromosómica defectuosa.

En un 2-5% de los casos de Hemofilia A grave se puede encontrar como causa genética una inversión del intrón 1 del gen F8, originado por un mecanismo similar (**Figura 5**). Otras alteraciones genéticas encontradas en Hemofilia A grave (55%) son la pérdida de un fragmento del gen (delección), una mutación puntual de un nucleótido que genera un codón de parada de síntesis de la proteína, o bien la

pérdida o inserción de uno o dos nucleótidos que cambia el sentido y orden de lectura. En los casos de Hemofilia A leve o moderada, la causa genética hallada con mayor frecuencia es una mutación puntual de un nucleótido que provoca la sustitución de un aminoácido por otro en la proteína que se traduce en una disminución parcial de su secreción a la sangre o de su función coagulante.

El gen F9, que produce el factor IX, es bastante más pequeño, ya que tiene unos 33.500 pares de nucleótidos (33,5 kb), y consta sólo de 8 exones (zonas que codifican para la proteína del factor IX) y de 7 intrones. Las alteraciones encontradas con mayor frecuencia son las deleciones y las mutaciones puntuales del tipo codón de parada. Por estas razones, el estudio genético de la Hemofilia B suele ser más sencillo (dentro de su complejidad) que el de la Hemofilia A.

En general, en la Hemofilia B se realiza directamente la secuenciación del gen (es decir la determinación de toda la secuencia de nucleótidos del gen F9), mientras que en la Hemofilia A, el abordaje depende de la gravedad de la misma. Así, en los casos graves se comienza por detectar la posible presencia de inversiones del intrón 1 y 22 (8) y si éstas son negativas se intenta localizar las regiones del gen con posibles mutaciones usando la secuenciación del mismo. Recientemente se han validado métodos de dosis génica (PCR a tiempo real y MLPA) para determinar deleciones y duplicaciones del gen que complementan las metodologías diagnósticas anteriores (39, 40). La PCR a tiempo real es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) clásica, que amplifica y simultáneamente cuantifica, de forma absoluta, el producto de la amplificación a partir de un ADN. Para ello se emplea, en el mismo tubo en que se produce la reacción de amplificación, un marcador (fluoróforo que da un color) que indica cuándo se produce el producto y en qué cantidad, en tiempo real, según se va formando (36).

Todos los estudios genéticos se realizan habitualmente en el ADN extraído de los leucocitos (glóbulos blancos) de la sangre periférica del sujeto en estudio. Esto es así porque la información genética es la misma en todas las células del organismo y estas células son de muy fácil obtención. En consecuencia, a los sujetos sometidos al estudio la prueba sólo les supone una simple extracción de sangre. También es posible analizar células bucales o raíces de pelos para un diagnóstico rápido en bebés para evitar la extracción sanguínea.

Con este abordaje se consigue identificar la causa en más del 95% de los casos de pacientes hemofílicos. La búsqueda de la alteración encontrada en otros miembros femeninos de la familia permite la detección y confirmación de portadoras.

En aquellos casos en que el estudio por métodos directos no consigue identificar la mutación responsable de la enfermedad en una familia, es necesario recurrir a los métodos indirectos. Estos tienen el inconveniente de que se necesita, al menos, un varón hemofílico vivo en la familia; además tienen una menor capacidad de detección y de información, lo que puede alterar la interpretación de los resultados, debido al posible intercambio de material genético entre los dos cromosomas X en las mujeres (recombinación genética homóloga). Se realizan generalmente cortando el ADN con enzimas de restricción por lo que también se les conoce como "estudios de polimorfismos de restricción" (RFLP), o por detección de "repetición de dinucleótidos en "tandem" (NTR), o de microsatélites, en ciertas zonas del gen.

El estudio, que sólo requiere muestras de sangre, consiste en identificar las diferentes variantes normales (o polimorfismos) del gen responsable a través del árbol genealógico (**Figura 6**). Por tanto, requiere muestras de los miembros de varias generaciones y núcleos familiares, así como de las parejas, para poder interpretar los resultados. La existencia de un varón hemofílico es muy importante

VALORACIÓN GLOBAL DE PORTADORAS DE HEMOFILIA: CLÍNICA HEMORRÁGICA E IMPLICACIONES PSICOLÓGICAS Y EMOCIONALES

Clínica hemorrágica

Fue *Merskey* el que, en 1951, describió el estado de portadora sintomática de Hemofilia, como una mujer con clínica de sangrado anormal aunque leve en comparación con la del varón hemofílico. Pese al tiempo transcurrido desde entonces, son escasas las publicaciones dirigidas a incrementar el conocimiento sobre la expresión de esta clínica hemorrágica, así como de su prevención y tratamiento.

La valoración inicial de una portadora o posible portadora comprende, como en cualquier sujeto, una historia clínica adecuada que entre otras cuestiones, valore su sintomatología hemorrágica. Así mismo, será imprescindible la determinación del tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y los niveles de FVIII, de FvW o de FIX según los casos. Entre las portadoras sintomáticas resulta aconsejable incluir en el estudio, al menos, un cribado básico de otras patologías de la hemostasia primaria. En el caso de alteraciones del TP o del TPTa —como en la deficiencia combinada de factor VIII y de factor V— se deberán investigar, en general, las posibles deficiencias de otros factores de la coagulación. Todo ello con el objetivo de facilitar el mejor tratamiento hemostático, asegurando que el carácter de portadora de Hemofilia no enmascare otros trastornos con tratamientos diferentes y específicos.

La determinación de la inmunidad frente a los virus de la hepatitis (VHA y VHB) puede ser recomendable entre portadoras sintomáticas, al igual que en la población de hemofílicos varones. Dichos estudios permiten planificar su vacunación en caso de preverse la necesidad de transfusión o de tratamiento sustitutivo.

En lo referente a la historia clínica, además de conocer los antecedentes familiares que definan a la paciente como portadora obligada o posible portadora, se hará especial hincapié en la presencia de cuadros de sangrado anormal. La clínica hemorrágica más frecuente es el sangrado de mucosas y el cutáneo (especialmente equimosis, “cardenales”...), metrorragia (reglas abundantes) y sangrado anormal tras la cirugía y/o el parto. Los hemartros o sangrados en las articulaciones son raros aunque sí han sido descritos en la literatura científica. Se trata, en general, de un fenotipo o tendencia al sangrado leve con muy escasa mortalidad.

La valoración objetiva de este perfil hemorrágico es una labor de estandarización y definición de una manera clara (11). *Wahlberg* fue el primero en desarrollar una prueba en este sentido, cuyo fundamento es un conjunto de preguntas con respuesta de sí o no puntuadas en una escala numérica (12). En base a esta prueba, la metrorragia, la equimosis frecuente, la epistaxis (sangrados nasales) y el sangrado anormal durante el parto o cirugías, son los datos clínicos que caracterizan a las portadoras.

En los últimos años se han intentado validar, en la población de portadoras de Hemofilia, otras escalas para la detección de coagulopatías. Dicha validación no ha sido posible, pero sí ha mostrado la relevancia de unos datos clínicos sobre otros. Así, la aparición de equimosis, epistaxis o metrorragias, dada su alta prevalencia en la población, tienen escasa repercusión en el diagnóstico de una portadora de Hemofilia. Por el contrario, el sangrado anormal durante el parto, en las extracciones dentarias, en las amigdalectomías o en cualquier otra cirugía, pueden ser mejores predictores del estado de portadora.

Aunque la presencia de metrorragia no sea un factor definitivo a la hora de establecer el diagnóstico de portadora sintomática de Hemofilia, sí tiene una alta incidencia en este colectivo (cercana al 67% frente al 30% de la población general) (13). Por este motivo, se cree necesario definir ciertos conceptos para su mejor manejo y valoración. En primer lugar, no se debe olvidar nunca que la metrorragia puede ser la consecuencia de anomalías no sólo de la hemostasia, sino que puede deberse a causas locales (reparación tisular, contracción del miometrio o alteración en la producción local de prostaglandinas u otras hormonas) que deberán investigarse.

En segundo lugar, decir que la cuantificación es complicada. Se puede definir la metrorragia como pérdidas menstruales graves y superiores a 80 mL/ciclo. Esta es una definición objetiva pero difícil de concretar. Uno de los métodos más utilizados es el de la impronta o impregnación de sangre en compresa (PBAC) (en inglés: "pictorial blood assessment chart"), que valora la impregnación de tampones y compresas para cuantificar, aproximadamente, las pérdidas (**Figura 7**). La técnica consiste en cuantificar a lo largo de la menstruación el número de tampones y compresas utilizadas. Se le da a cada tampón el valor 1, 5 y 10, y a cada compresa 1, 5 y 20, según estén leve, moderada o completamente manchados. La presencia de coágulos se cuantifica con 1 punto si éstos tienen, al menos, un tamaño de entre 1-1,5 cm. Una puntuación mayor de 100 indica metrorragia. Las portadoras con metrorragia se caracterizan por presentar ciclos menstruales más cortos, niveles más altos de PBAC, una mayor duración de la menstruación y una mayor incidencia de anemia ferropénica asociada a las pérdidas, con respecto a mujeres con hemostasia normal.

A

Compresa	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos		1	3					

B

Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos								

Puntuación final de A 115; puntuación final de B 89.

Figura 7. Valoración menstrual según el sistema PBAC.

Valoración de los niveles plasmáticos de factor VIII y IX

Respecto a las determinaciones de laboratorio un hecho relevante es que la mayoría de las portadoras con sangrado anormal tienen niveles de factor VIII o IX en plasma entre el 40 y el 60%, si bien en pocos casos se ha excluido la coexistencia de otros trastornos de la coagulación. Este hecho resulta, cuando menos, curioso, si se observa como, en la literatura científica, en general, y en las Guías del Subcomité de la Sociedad de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en particular, se define la Hemofilia como una entidad clínica con niveles de factor en plasma inferiores al 40% (14). De todo ello, se concluye que se debe ser prudente y no establecer como umbral de seguridad, en caso de cirugía o hemorragia aguda, una cifra absoluta de nivel de factor superior al 40%, sin excluir antes otros trastornos de la hemostasia y de valorar las características clínicas del sangrado de la paciente, su historia personal o los datos predictores del riesgo hemorrágico. Un caso particular son las portadoras con tasas de factor en plasma muy bajas (inferiores al 30%) que, desde el punto de vista clínico-terapéutico, deben ser consideradas de manera similar a los varones hemofílicos leves.

Otra cuestión diferencial entre el varón hemofílico y la portadora es que los niveles de factor en ésta son independientes de la gravedad de la Hemofilia y varían dentro de una misma familia de una mujer a otra. Por ello, resulta necesaria la determinación de los niveles de factor VIII (como mínimo 3 determinaciones ya que varían sus niveles con el ciclo hormonal) o de factor IX, según el caso, en todas las mujeres susceptibles de ser portadoras en una familia afectada, de forma independiente a la gravedad de la Hemofilia o la historia de cada una de dichas mujeres, salvo que se haya excluido el estado de portadora por estudios genéticos. El objetivo que se persigue con esta medida es prever futuras complicaciones hemorrágicas y garantizar la mejor programación de las opciones terapéuticas.

Tratamiento

El tratamiento a demanda o preventivo de las portadoras sintomáticas ante episodios de hemorragia aguda o situaciones de riesgo hemorrágico, se basa en el uso de antifibrinolíticos, desmopresina (DDAVP) o tratamiento sustitutivo con factor, dependiendo la elección del tipo de episodio y su gravedad (15).

El primer escalón de tratamiento suele ser el uso de antifibrinolíticos. Estos fármacos reducen la fibrinólisis (destrucción del coágulo de sangre) y mejoran la estabilidad del coágulo. Se utilizan básicamente como único fármaco en caso de hemorragias leves, principalmente por las mucosas, o de forma preventiva o profiláctica previa a extracciones dentarias u otros procedimientos invasivos menores. En caso de cuadros hemorrágicos más graves se suele requerir el uso concomitante de otros hemostáticos. La clínica de equimosis no suele precisar tratamiento alguno salvo que sea muy intensa. En nuestro medio los antifibrinolíticos más usados son el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico. El ácido tranexámico puede usarse por vía oral o intravenosa a dosis de 30-50 mg/kg/día repartido en 3-4 dosis. Está contraindicado en la hematuria para evitar uropatía obstructiva (cólicos nefríticos) y debe ser ajustado en caso de insuficiencia renal. El ácido aminocaproico se usa a dosis de 50-100 mg/kg/día (máximo de 5 gramos en niños) ya que puede producir miopatía (reversible).

La desmopresina, ya sea por vía intranasal o intravenosa, suele ser efectiva en más del 95% de los sangrados no autolimitados en portadoras sintomáticas en las que se han excluido otras causas; también de forma profiláctica previa a la cirugía o procedimientos invasivos. Se trata de un fármaco que libera FvW y aumenta la adhesión plaquetaria por la que se "pegan" unas plaquetas con otras para formar el

coágulo o trombo “blanco” de plaquetas. Es un fármaco seguro, pero resulta conveniente el control de la tensión arterial y de la retención de agua durante su uso (evitar la sal), ya que produce hiponatremia. Está contraindicada en niños menores de 2 años, en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, con antecedentes de epilepsia o de accidente cerebro vascular previo. Su uso continuado produce taquifilaxia —que significa que se agota su efecto— pues ya no queda más FvW que liberar. Por ello, no debería prolongarse su uso más allá de 48 horas y, en caso de hacerlo, debería monitorizarse la respuesta clínica y analítica.

Los concentrados de factor se reservan para situaciones de hemorragia grave no controlable con otros fármacos o como tratamiento preventivo en caso de cirugía si no pueden garantizarse por otras vías niveles de factor superiores al 50% en caso de hemorragia grave o cirugía mayor, y al 30% en caso de cirugía menor. La elección del tipo de factor queda a discreción del médico y del paciente, aunque en principio es preferible el uso de factor recombinante dado que se trata, en general, de pacientes previamente no tratadas con dichos productos.

Respecto a la metrorragia se deben hacer consideraciones especiales. En primer lugar, el manejo de la paciente debe ser multidisciplinar para excluir todas las causas no hemostáticas posibles. El primer nivel de tratamiento, una vez excluidas otras causas, serán los antifibrinolíticos y/o la desmopresina durante el ciclo menstrual. Los anticonceptivos orales son fármacos muy útiles en estos casos porque, además de regular el ciclo menstrual, aumentan las tasas de FvW mejorando la hemostasia primaria. Los antiinflamatorios no esteroideos no están indicados y no deben usarse en este tipo de pacientes ya que favorecen el sangrado (16).

La cirugía juega un papel importante en aquellos casos en los que la metrorragia no se soluciona con tratamiento farmacológico. Incluso la intervención menos agresiva, como puede ser una histeroscopia o un legrado, puede complicarse con una hemorragia en este tipo de pacientes. Por ello, se recomienda que cualquier cirugía se realice en centros con experiencia. Deben comprobarse los niveles de factor de forma previa a la intervención y utilizar el tratamiento más adecuado según los casos para normalizarlos. Dichos niveles deben igualmente ser monitorizados y actuar en consecuencia durante el postoperatorio.

Por último, se debe controlar la frecuencia de la metrorragia cuya consecuencia puede ser la anemia en estas pacientes. Por ello, se deben medir los niveles de hemoglobina, hierro, ferritina y transferrina en las pacientes para aplicar, de forma precoz, el tratamiento sustitutivo con hierro que puedan precisar. Con ello se evitarán las consecuencias de un síndrome anémico y se mejorará la calidad de vida de una portadora joven.

Implicaciones psicológicas y emocionales

En general, la concienciación y formación de las mujeres portadoras de Hemofilia giran en torno a su carácter de transmisoras y cuidadoras de pacientes con Hemofilia. *Dunn* y colaboradores (17) tras realizar una encuesta a un total de 105 portadoras y familiares pusieron de manifiesto una serie de datos de gran interés. El primero de ellos es que la gran mayoría de las portadoras eran estudiadas con el objeto de definir su estado en referencia a su faceta de futura madre que transmite una enfermedad y no para detectar trastornos de la hemostasia que pudieran generarle a ella misma problemas como paciente. Otro dato interesante es que la razón para acudir al hematólogo o al hospital era la de integrarse en el mundo de la Hemofilia como colaboradoras en el manejo del tratamiento de sus hijos o hermanos, pero no como pacientes de una patología en primera persona.

El sentimiento de culpa es el gran protagonista de la mayoría de las portadoras con respecto a sus hijos, al que se suma el estrés de la cuidadora crónica, aspecto éste muy reconocido desde hace años. Se debe ayudar a este colectivo para encarar sus sentimientos y encauzarlos de forma constructiva hacia una vivencia normalizada de la enfermedad de su familiar y de la que ella es también protagonista. Es fundamental hacer llegar el concepto de "no culpabilidad" y evitar chantajes por parte del propio hijo o el resto de la familia. Ellas son tan sufridoras de la enfermedad como el hemofílico, tanto física (portadora sintomática) como psicológicamente (estrés de la cuidadora crónica). Así mismo, se debe intentar detectar aquellos casos de mala adaptación y derivarlas a los profesionales especializados que puedan asesorarlas.

El papel de las Asociaciones de Hemofilia puede ser crucial. En este entorno en el que no hay que dar explicaciones a terceros sobre la Hemofilia o sus consecuencias, la mujer puede relajarse y compartir con otras personas de su mismo sexo y con problemas similares, sus inquietudes y encontrar una manera de encauzarlas y responder a multitud de posibles interrogantes como: ¿es necesario hacer estudios de sangre distintos de los genéticos? ¿qué problemas, qué síntomas se pueden tener? ¿hay tratamiento? ¿cómo se puede prevenir? ¿dónde están y quién son los hematólogos o centros de referencia? ¿cómo contactar con ellos?... En definitiva, trabajar en el camino de la información y la creación de un colectivo independiente del hemofílico con su propias peculiaridades.

En conclusión, las mujeres portadoras de Hemofilia, con sus problemas y con sus decisiones, son ignoradas con frecuencia al quedar diluidas tras el gran protagonista que es el paciente hemofílico. En la mayoría de los casos, se las considera simplemente como meras madres transmisoras de una enfermedad a su propio hijo, dejando de lado otras muchas necesidades propias tanto en el plano psicológico como en el físico, siendo la situación de portadoras sintomática una realidad no bien encauzada en la mayoría de los casos.

Se debe hacer frente a esta realidad en base a una información adecuada dirigida a las propias afectadas y al colectivo sanitario que pueda atenderlas. El objetivo es conseguir que las propias portadoras sean conscientes de su realidad clínica, desconocida en una gran mayoría de los casos. Por otro lado, formar al colectivo sanitario en esta población permitiendo la identificación de situaciones problemáticas y la búsqueda de soluciones.

MANEJO DE LA GESTACION EN MUJERES PORTADORAS DE HEMOFILIA.

PLANIFICACION FAMILIAR

La gestación es un periodo de riesgo en la portadora de Hemofilia que requiere un manejo adecuado en coordinación con la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico (18).

Durante la gestación se producen una serie de cambios en la hemostasia que causan una tendencia procoagulante en la mujer (19). Algunos de ellos son la elevación en los niveles en plasma de los factores de la coagulación VII, VIII, X, XII, FvW y fibrinógeno. No sufren modificaciones los factores II, V, IX y XI. Por otra parte, disminuyen su actividad plasmática el factor XIII, el activador tisular del plasminógeno y la proteína S.

Estas modificaciones no se producen siempre de igual manera en todas las gestantes e incluso, pueden ser diferentes para cada uno de los distintos embarazos de una misma mujer (20, 21). Todo revierte a la normalidad tras el parto en unos días o semanas. Estos cambios también se producen en las portadoras de Hemofilia y, aunque clásicamente se ha atribuido a las portadoras de Hemofilia la ausencia de clínica hemorrágica, esto no es totalmente cierto como se ha mencionado ya en apartados anteriores de estas recomendaciones. Por esta razón, es importante conocer en qué momento de la gestación se producen estos cambios y cuándo ocurre su reversión a la normalidad.

Está documentado que los niveles de factor VIII y FvW van aumentando a partir de la semana 18 de gestación, alcanzando sus máximos niveles entre las 28 y las 35 semanas (22) (**Figura 8**). Esto representa una tranquilidad con vistas a un parto o cesárea, en cuanto a un menor riesgo de sangrado. No obstante, hay otros momentos del embarazo en que puede existir un riesgo hemorrágico, como puede ser ante un aborto espontáneo o una punción abdominal para un diagnóstico prenatal. Por esta razón, es conveniente tener dosificados previamente los niveles de factor de la portadora.

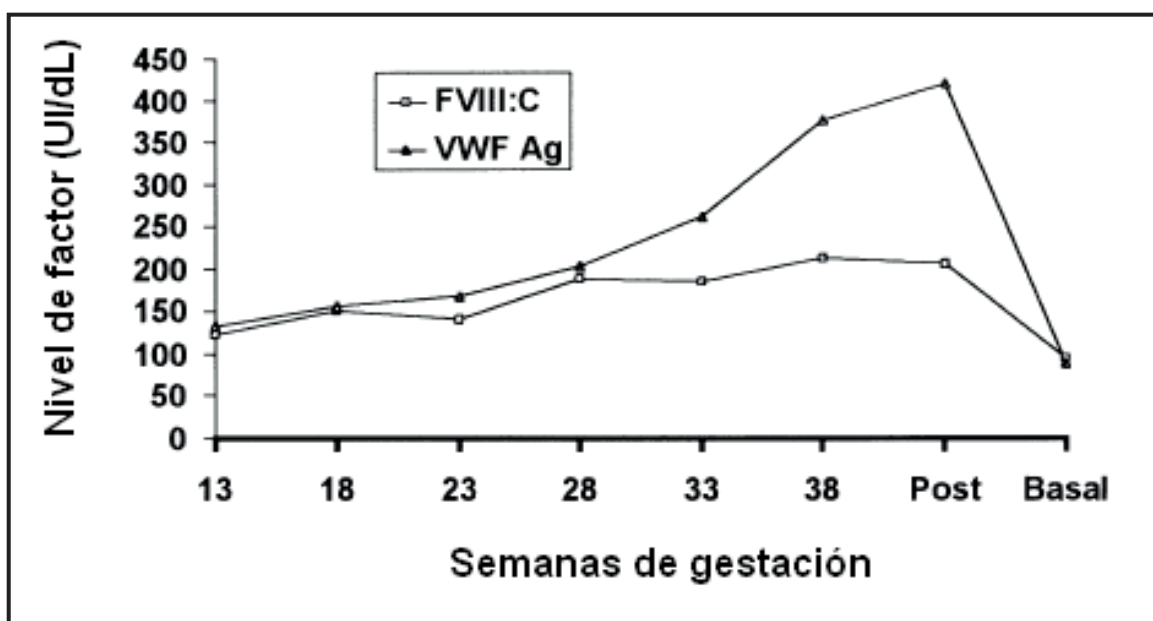


Figura 8. Modificación de los niveles plasmáticos de factor VIII y factor von Willebrand durante la gestación (Tomado de Ref. nº 22).

Manejo de la gestación-alumbramiento-puerperio

Situaciones de riesgo

Como ya se ha indicado anteriormente, hay momentos durante el embarazo donde se puede tener un mayor riesgo de hemorragias (23):

- En el 1^{er} trimestre, por abortos, legrados, diagnóstico prenatal molecular (biopsias, amniocentesis, etc).
- Entre el 2^o y 3^{er} trimestre, en casos de placenta previa, desprendimiento placentario e incluso, en caso de plantearse realizar una cordocentesis para extraer sangre fetal.
- Final de la gestación (momento del parto), debido al tipo de anestesia aplicada (epidural o general), tipo de parto (vaginal o cesárea).
- Durante el puerperio, en que muchas portadoras sangran más cuando los niveles de factor revierten al nivel basal.

Cuidados recomendados en la gestación

A la vista de lo reseñado anteriormente se recomienda:

- Tener documentados los niveles basales de factor en la portadora.
- Conocer la historia hemorrágica previa de la portadora en cuanto a incidencias de pérdidas o sangrados menstruales, post-extracciones, cirugías, etc. Igualmente conocer si ha requerido tratamiento hemostático, transfusiones o tratamiento por anemias.
- Documentar los niveles de factor en el 1^{er} trimestre y/o previamente a cualquier procedimiento invasivo.
- Dosificar los niveles entre las 29 y las 34 semanas. Esto orientará en la toma de decisiones respecto al tipo de anestesia, necesidad de tratamiento hemostático, etc.
- Dosificar los niveles en el posparto, a partir del 5^o y 7^o día, con lo que se podrá informar o alertar a la paciente sobre el mayor o menor riesgo de sangrado y poder decidir oportunamente si se produce un sangrado excesivo cuando la puerpera se encuentre ya en su domicilio (uso de desmopresina intranasal (24), antifibrinolíticos, anticonceptivos orales, etc).
- Durante toda la gestación debe haber una *estrecha comunicación entre el obstetra y el hematólogo*, para coordinar las actuaciones (25, 26).

Manejo durante el alumbramiento

Naturalmente en el momento del parto, y siempre que sea posible, estas pacientes deben ser atendidas en un centro donde se les pueda prestar atención por parte de un *grupo multidisciplinar* formado por *obstetras, anestesistas, matronas, neonatólogos y hematólogos, con un protocolo de actuación conjunta como referente*, analizando cada caso de forma individualizada.

Como ya se ha indicado anteriormente, es conveniente tener documentados los niveles de factor al menos en la semana 28 a 34 y, si fuese posible, realizarlo de nuevo antes del parto lo que facilitará la toma de decisiones y/o adoptar una actitud preventiva.

Independientemente de los niveles de factor de la portadora, el parto puede ser por vía vaginal o mediante cesárea; esta última sólo debería ser indicada por el ginecólogo por causas obstétricas (distocias, gemelaridad, mala dinámica uterina, etc), y no por el estado de portadora.

La *instrumentalización en el parto (vacuos, fórceps, etc)* está contraindicada ya que se pueden originar daños en el posible neonato, posible afectado de Hemofilia, y favorecer laceraciones o desgarros vaginales o perineales en la portadora.

En cuanto a la anestesia deberá ser una decisión tomada conjuntamente entre la propia *paciente, el anestesista y el hematólogo*, teniendo en cuenta el nivel de factor, la posible coexistencia de otras alteraciones de la hemostasia, las posibilidades de tratamiento y, en todo caso, las preferencias de la paciente portadora. Así, por ejemplo, ante una anestesia epidural (que conlleva riesgo de hematoma subdural y, en algunos casos, de secuelas neurológicas), habrá situaciones en que se deba proporcionar un tratamiento sustitutivo previo. En cualquier caso, cada situación deberá ser analizada de forma individual por el anestesista y el hematólogo, teniendo en cuenta la opinión de la mujer portadora, previa información de los riesgos y otorgamiento del consentimiento informado.

Los niveles de factor recomendados para un trabajo de parto, alumbramiento y anestesia de forma segura, serán superiores al 50%, tanto para factor VIII como para FIX.

Recomendaciones terapéuticas

Como ya se ha comentado, los niveles de factor óptimos para un alumbramiento seguro serán superiores al 50%, en portadoras de Hemofilia (tanto A como B). Como se muestra en la **Tabla 1**, con niveles de factor inferiores al 30%, se recomienda tratamiento sustitutivo con concentrado de factor VIII o IX, preferentemente recombinante. En las portadoras con niveles entre el 30 y el 50% de FIX se repondrá factor, mientras que si dichos niveles son de FVIII se prefiere usar desmopresina (0,3 µg/kg por vía intravenosa o intranasal). Este tratamiento plantea cierta controversia por el riesgo de hiponatremia por retención de agua, por lo que deberá evitarse en las gestantes con preeclampsia y/o cardiopatía y, en cualquier caso, siempre se acompañará de la restricción del aporte de líquidos (1L/24h). Además, se puede añadir tratamiento con antifibrinolíticos (ácido tranexámico 500 mg a 1 g/6-8h/vía oral o intravenosa).

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas según los niveles de factor VIII y factor IX (% respecto al valor normal) durante el parto y el postparto, en mujeres portadoras de Hemofilia A o B. **rFVIII:** factor VIII recombinante; **rFIX:** factor IX recombinante; **DDVAP**, desmopresina.

	FVIII <30%	FVIII >30%	FIX <30%	FIX >30%
PARTO	50 UI/Kg rFVIII	DDVAP	80 UI/Kg rFIX	50 UI/Kg rFIX
POSTPARTO	25 UI/Kg rFVIII (3-5 días)	DDVAP (3 días)	50 UI/Kg rFIX (3-5 días)	15 UI/Kg rFIX (3 días)

En casos muy seleccionados de portadoras que tengan un alto riesgo de hemorragia en el puerperio, se podría recomendar un tratamiento hormonal con contraceptivos orales al menos durante un mes, siempre y cuando no se esté dando lactancia materna y teniendo en cuenta que, en los primeros 21 días del puerperio, la Organización Mundial de la Salud considera que los riesgos trombóticos pueden superar a los beneficios terapéuticos.

Un resumen de las recomendaciones a tener en cuenta en la planificación obstétrica de una portadora de Hemofilia se recoge en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Recomendaciones generales y específicas, en la planificación obstétrica, en mujeres portadoras de Hemofilia.

RECOMENDACIONES GENERALES ▪ Documentar durante la pubertad la condición de portadora. ▪ Documentar el nivel de FVIII o FIX cuando se vaya a realizar el diagnóstico de portadora. ▪ Ofrecer consejo genético antes de la gestación.
RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS ▪ Actuación multidisciplinar durante el proceso gestacional. ▪ Determinación del sexo del feto de forma prenatal o preimplantacional. ▪ Ofertar diagnóstico prenatal. ▪ Determinación de los niveles de factor de la coagulación en el 1^{er} trimestre y, al menos, entre la 28 y 34 semanas (y ante procedimientos invasivos). ▪ Evitar procedimientos traumáticos y cruentos (si el feto es varón hemofílico o no se conoce el sexo). ▪ Tratar con factor en los casos de niveles de factor <50% (especialmente si son <30%). ▪ No está contraindicada la anestesia epidural con niveles >50% y es aconsejable la actuación de un anestesista experimentado; con niveles <50% tratar previamente. ▪ Cesárea solo por indicación obstétrica, evitando un trabajo prolongado de parto. ▪ Control del puerperio con dosificación a partir del 5º al 7º día, y advertir y prevenir el posible sangrado diferido (22% en portadoras frente al 5% en no portadoras).

Planificación familiar

El primer paso para la planificación familiar comienza por informar e ir concienciando de su estado a las portadoras desde la pubertad y de los propios riesgos, así como de su capacidad y probabilidades de transmitir o engendrar varones afectados o hijas portadoras.

A partir de ahí se les proporcionará la información adecuada sobre los métodos anticonceptivos disponibles (para evitar un embarazo no deseado) o sobre las posibilidades de interrumpir un embarazo, que serán adoptados siempre según cada caso individual y en función de la legislación vigente.

Las opciones disponibles pueden ser:

- Métodos naturales como la abstinencia en los días fértiles.
- Métodos físicos: preservativo, diafragma, crema espermicida o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre.
- Tratamientos hormonales: anticonceptivos hormonales orales, implantes o DIU con levonorgestrel (principio activo del anticonceptivo de emergencia denominado "píldora del día después" o "píldora del día siguiente").
- Tratamientos físicos definitivos como la ligadura de trompas o la vasectomía.

-
- Aborto terapéutico en los límites de gestación establecidos por la legislación.

El método será seleccionado en coordinación con el Servicio de Ginecología o la Unidad de Planificación Familiar, siempre teniendo en cuenta las peculiaridades y preferencias personales de cada mujer.

Una vez decidido el momento de tener descendencia también se asesorará sobre las distintas opciones y métodos disponibles mediante consejo genético.

CONSEJO GENÉTICO Y OPCIONES REPRODUCTIVAS EN PORTADORAS DE HEMOFILIA

El consejo genético tiene como objeto facilitar a los futuros padres con riesgo conocido de tener un hijo hemofílico, una adecuada información que les capacite para tomar decisiones acerca de las opciones reproductivas posibles, así como proporcionar apoyo psicológico durante dicho proceso (27, 28). En la Ley 14/2006, de 26 de mayo (BOE Nº 126, 27 de mayo 2006), se regula la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético.

El asesoramiento genético no se limita solo a la mención de un riesgo de recurrencia. Incluye todo un proceso por el cual es posible asegurar que la familia conozca las implicaciones de la enfermedad, la forma en que se hereda, la probabilidad de que vuelva a aparecer y las alternativas que existen para que, disponiendo de todos estos conocimientos, se pueda elegir la opción más adecuada a cada persona o pareja.

Hasta hace varios años el consejo genético se basaba en un cálculo de probabilidades estimado por la genealogía y el nivel de factor. En la última década va ligado al estudio de la mutación responsable de la enfermedad. En algunas circunstancias, el asesoramiento genético puede resultar complejo, como sucede en familias con casos esporádicos o mosaicismos en las que existe más de un hermano hemofílico pero sin otros afectados en generaciones anteriores o cuando no es posible disponer de una muestra del paciente hemofílico por estar éste fallecido.

Las opciones reproductivas en portadoras para evitar tener un hijo con Hemofilia se basan, hoy día, en el diagnóstico prenatal y en el diagnóstico preimplantacional (**Tabla 3**), y en la funiculocentesis. La donación de óvulos y/o embriones puede ser otro recurso. Se parte de la base de que todas estas opciones son idealmente aplicables cuando hay un estudio genético previo que confirme el estado de portadora y que dará las claves del tipo de mutación o marcadores que se deben usar para la identificación de fetos o embriones afectados.

Tabla 3. Características diferenciales del diagnóstico prenatal y preimplantacional de la Hemofilia.

	Diagnóstico prenatal	Diagnóstico preimplantacional
Fecundación	Natural	<i>In vitro</i> previa estimulación hormonal
Material analizado	Vellosidad corial (11 semanas)	Células embrionarias (3 días)
Limitaciones metodológicas	Permite realizar diagnóstico directo e indirecto	Limitaciones en el diagnóstico directo según la mutación
Embarazo	Generalmente único	Se implantan habitualmente dos embriones
Procedimiento	Simple y permite un diagnóstico no invasivo previo	Complejo y limitado a la viabilidad embrionaria
Comprobación posterior del resultado	No es necesario	Por biopsia corion (11 semanas) o amniocentesis (14-16 semanas)
Éxito de la prueba	Bajo porcentaje de complicaciones al ser embarazo natural	Complicaciones inherentes a las técnicas de reproducción asistida
Aspectos económicos	Accesible	Costoso
Aspectos éticos	Interrupción embarazo	Descarte de embriones

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal se realiza a la portadora una vez queda embarazada de forma natural, para conocer si el feto porta una anomalía que dará lugar a Hemofilia. El diagnóstico prenatal ofrece la oportunidad de tener hijos varones sanos, restringiendo la opción del aborto terapéutico sólo a los casos de fetos varones hemofílicos graves. Para realizar este diagnóstico es necesario que la portadora disponga del estudio genético previamente realizado (29). La obtención de ADN fetal se realiza mediante biopsia de vellosidades coriónicas (BVC), por amniocentesis y por extracción de sangre a partir del cordón umbilical (**Figura 9**). En la actualidad, la técnica de elección es la BVC de la que se extrae ADN que permite la amplificación selectiva de regiones del cromosoma Y para determinar el sexo fetal y el estudio de la Hemofilia mediante el análisis directo de la mutación o indirecto por medio de polimorfismos. Con una parte de la muestra también se realiza el cariotipo que permite la exclusión de cromosomopatías. El resultado puede estar disponible entre 3 y 7 días.

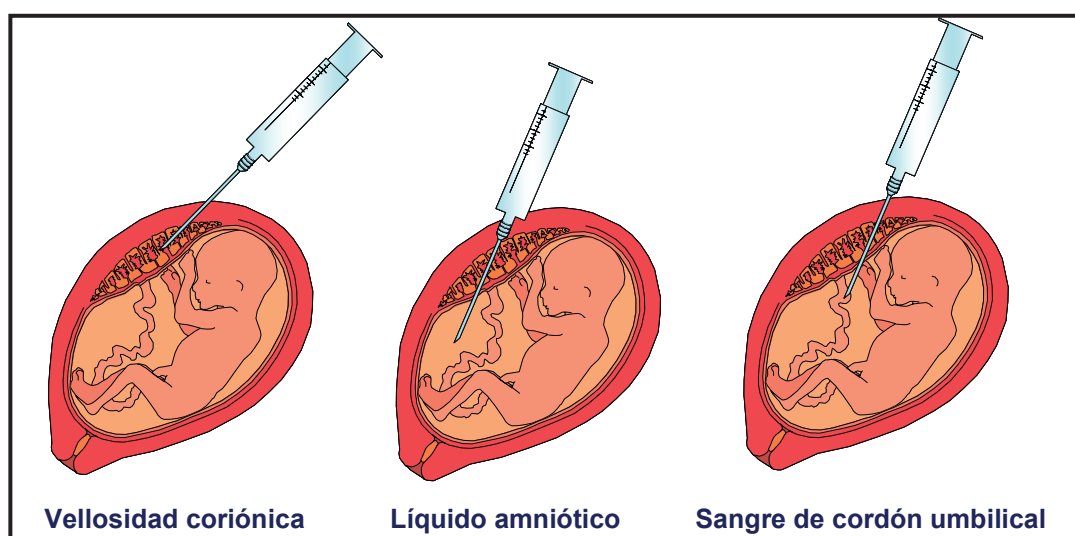


Figura 9. Obtención de ADN fetal mediante biopsia de vellosidades coriónicas (BVC), por amniocentesis y por extracción de sangre a partir del cordón umbilical.

La técnica de BVC, se realiza con ayuda ecográfica entre las 10 y las 12 semanas de gestación; la vía de abordaje puede ser la abdominal o la transcervical (vía vaginal), dependiendo de la localización placentaria y siempre bajo control ecográfico. Presenta la ventaja frente a la amniocentesis (14-16 semanas) de permitir un diagnóstico más precoz, de forma que en caso de un feto afectado se puede evitar una interrupción tardía de la gestación, que implica un mayor riesgo de complicaciones y una mayor repercusión psicológica para la paciente. Si la madre es una portadora de Hemofilia con niveles bajos de FVIII o FIX puede ser necesaria una preparación hemostática previa.

El diagnóstico prenatal es una técnica fiable, accesible y relativamente económica que se ha aplicado sin mayores inconvenientes en los últimos 20 años en España en mas de 500 portadoras de Hemofilia.

En la mayoría de los centros sanitarios se aconseja esta técnica, aunque no está exenta de cierto riesgo para el feto (0,5-1%) o para la madre (aborto en 1-3%). Se deberá considerar la posibilidad de interrumpir voluntariamente el embarazo si el feto está afectado de la mutación responsable de la Hemofilia, siempre con el consentimiento de la madre que quiera acogerse a esta posibilidad que ampara la legislación vigente.

Diagnóstico prenatal no invasivo

Los estudios genéticos de muestras de ADN fetales, obtenidas por procedimientos invasivos, tienen cierto riesgo para el feto o para la madre, por lo que en los últimos años se han investigado los métodos denominados no invasivos.

Las células que mueren en la circulación sanguínea liberan ADN a la misma. En el caso de una mujer embarazada, en el primer trimestre el 95% del ADN libre en la circulación es materno mientras que un 5% es proveniente de células fetales. El estudio del ADN fetal libre en suero o plasma materno permite la determinación del grupo Rh y del sexo del feto (34). El ADN fetal puede ser detectado a partir de la 7ª semana de gestación. El sexo es determinado por PCR fluorescente mediante ampliación de la secuencia SRY (solo unida al ADN del varón), que va aumentando con la edad gestacional y que decae pasadas 24 horas después del parto. En el caso de un resultado negativo (ausencia de secuencia SRY), en Hemofilia puede utilizarse para excluir el sexo masculino del feto pudiendo continuar con la gestación (43). Se ha descrito una alta fiabilidad de esta técnica por lo que algunos autores aconsejan no hacer el diagnóstico prenatal si el resultado es SRY negativo. La ecografía realizada unas semanas después podría confirmar el sexo fetal sin necesidad de realizar una biopsia de corion.

Diagnóstico genético preimplantacional

Las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) son de aplicación clínica muy reciente. En España, la primera gestación lograda tras un DGP fue en el año 1994, cuando se seleccionó el sexo de la descendencia de una pareja, en la que ella era portadora de Hemofilia. Este procedimiento ha adquirido en nuestros días una demanda creciente.

Sin embargo el procedimiento de reproducción asistida que conlleva es complejo, costoso y no está exento de riesgos siendo el diagnóstico en una sola célula embrionaria menos fiable que el análisis de muchas células como sucede en el diagnóstico prenatal, lo que implica que sea aconsejable su confirmación por éste último. Las principales diferencias entre el diagnóstico prenatal y preimplantacional se describen en la **Tabla 3**.

El DGP es una técnica que consiste en la realización de un análisis genético en preembriones obtenidos por técnicas de fecundación *in vitro* antes de ser transferidos al útero, lo que posibilita seleccionar ya sea por sexo (embriones femeninos) o ya sea por la mutación o polimorfismos, aquellos embriones masculinos que están libres de carga genética asociada a la Hemofilia.

Esta técnica (30-32) combina la fecundación *in vitro* (FIV) y la microinyección espermática (ICSI) con el diagnóstico genético por hibridación *in situ*.

La fecundación *in vitro* se inicia con una fase de estimulación ovárica para provocar el desarrollo de varios folículos ováricos, aumentando con ello las posibilidades de éxito en cada ciclo. La respuesta del ovario se monitoriza con ecografía doppler endovaginal y tras la maduración de los folículos se procede a la obtención de óvulos, mediante punción transvaginal (**Figura 10a**), con el propósito de conseguir 10 óvulos como mínimo. Se echan a perder hasta un 12% de los ciclos por mal rendimiento en la estimulación. Para la recolección de espermatozoides se requieren dos muestras de semen tras 3 a 4 días de abstinencia, una para ser analizada y otra para la inseminación de los óvulos. La técnica de microinyección de un espermatozoide en el interior de un óvulo asegura la fecundación (**Figura 10b**).

El DGP se realiza habitualmente por hibridación *in situ* fluorescente, mediante biopsia embrionaria, de uno o dos blastómeros (células) del preembrión en estadio de 6 a 8 células, aproximadamente en el día 3 del desarrollo embrionario (**Figura 10c**). En Hemofilia el DGP se basa en la selección de embriones del sexo femenino marcando los cromosomas X e Y con sondas de distinto color (**Figura 10d**). Los preembriones del sexo femenino son seleccionados para su implantación en el útero. El porcentaje de "seguridad" diagnóstica es cercano al 99%, aunque, como se ha dicho ya previamente, se recomienda el diagnóstico prenatal posterior. La eficacia global del DGP depende del número de preembriones disponibles, pudiendo ocurrir que algunos embriones no progresen tras la biopsia, siendo el nivel de recién nacidos de alrededor del 15%.

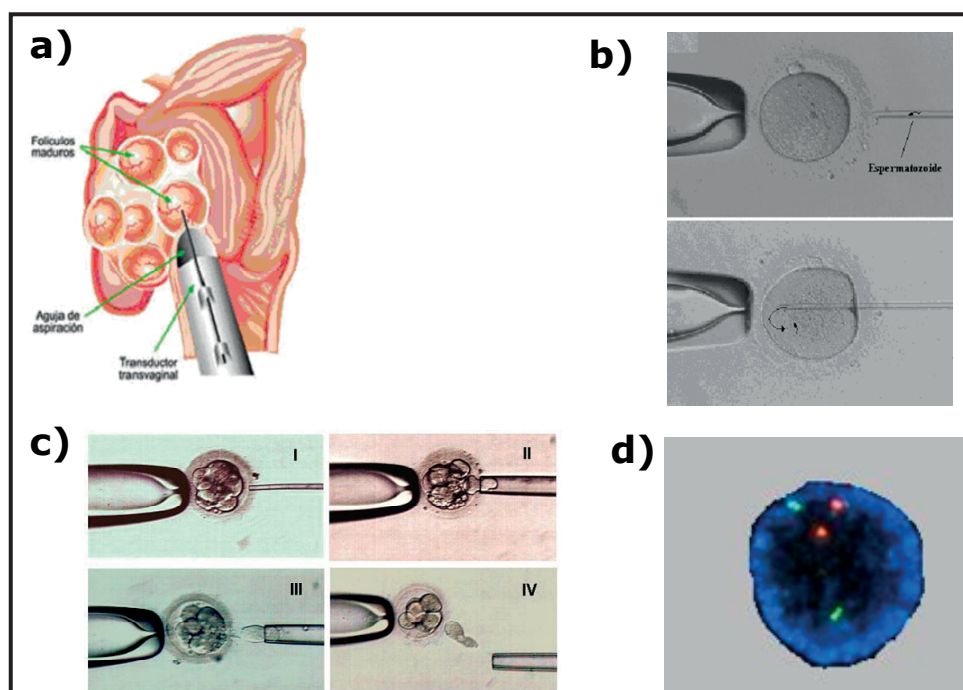


Figura 10. Proceso de fecundación *in vitro*. **a)** Recolección de óvulos; **b)** Microinyección de espermatozoides; **c)** Biopsia o recogida de células del preembrión; **d)** Hibridación *in situ* por fluorescencia.

Otras estrategias empleadas en el DGP son el análisis específico de la mutación usando enzimas de restricción, secuenciación y análisis de haplotipos. Estas técnicas permiten la implantación de embriones varones libres de enfermedad, aunque son muy laboriosas y no aplicables en muchos casos por la gran heterogeneidad de las mutaciones que producen la Hemofilia.

El análisis del cuerpo polar del óvulo es otra alternativa para el diagnóstico genético (33). Según algunas opiniones más conservadoras esta técnica sería más aceptable desde el punto de vista ético al llevarse a cabo el diagnóstico en el óvulo en lugar del embrión. Sin embargo, la posibilidad de un entrecruzamiento de material genético durante la meiosis podría dar lugar a un error diagnóstico.

Hay que tener presente que el DGP lleva inherentes inconvenientes propios de una fecundación *in vitro* como son el embarazo múltiple, el síndrome de hiperestimulación ovárica y las complicaciones de la punción ovárica (principalmente hemorragias o de infección tras la punción).

Funículocentesis

Si, aún con todo, no es posible tener un diagnóstico genético de la portadora, todavía queda otra alternativa, la funiculocentesis. Se trata, básicamente, en obtener una muestra de sangre fetal y hacer una dosificación de FVIII o FIX entre las 19 y 21 semanas de embarazo. Este recurso se aplica en casos de hemofilias graves con portadoras obligadas sin ninguna información molecular o ante presuntas portadoras con un diagnóstico molecular no concluyente. Conviene recordar que un valor normal descarta que el feto sea hemofílico, pero no que la madre sea portadora; un valor anormal, no sólo confirma Hemofilia en el feto, sino también el estado de portadora de la madre.

Donación de óvulos y embriones

La donación de óvulos es una alternativa para enfermedades hereditarias ligadas al cromosoma X, y en concreto para aquellas portadoras de Hemofilia que no deseen someterse a un diagnóstico genético prenatal o preimplantacional.

Mediante la técnica de vitrificación se pueden conservar óvulos no siendo necesario que la donante y la receptora deban coincidir temporalmente en su ciclo hormonal. En cuanto a la donación de embriones se puede llevar a cabo en cualquier Unidad de Reproducción Asistida siempre que disponga de embriones donados. El estudio previo de donantes de óvulos para descartar que sean portadoras no se realiza todavía. Este es un riesgo, que aunque sea remoto, nunca se puede descartar.

LEGISLACIÓN RELACIONADA CON PORTADORAS DE HEMOFILIA

Cuando se realiza un diagnóstico de portadoras de Hemofilia, como se ha explicado en estas recomendaciones, se pueden dar dos situaciones, una que el resultado sea negativo en cuyo caso, si la mujer decide quedar embarazada, el embarazo seguirá un curso normal y habitual, o que el resultado sea positivo en cuyo caso y en primer lugar, la mujer debe ser informada, si tiene edad de procrear, de su estado de portadora y sobre las actuales leyes vigentes sobre las técnicas y posibilidades que se han explicado en estas recomendaciones (**Figura 11**).

Las posibilidades por las que una mujer portadora, sola o junto con su pareja, podría optar son:

- No tener descendencia.
- Adopción.
- Embarazo normal sin seguimiento (no recomendado).
- Seguir un embarazo normal y hacer el diagnóstico, si es un varón, después del parto.
- Optar por un embarazo de vía natural y un diagnóstico prenatal.
 - Si el embrión es una niña seguir embarazo normal.
 - Si el embrión es un varón sano seguir embarazo normal.
 - Si el embrión es un varón afectado seguir embarazo normal o bien optar por la interrupción voluntaria de dicho embarazo (aborto). En el momento actual la ley vigente, permite el aborto hasta las 22 semanas de gestación de la paciente portadora de Hemofilia grave que se le diagnostique mediante técnicas de diagnóstico prenatal.
- Optar por un diagnóstico de sexo preimplantacional. Esta última posibilidad, la ofrecen las técnicas de reproducción asistida.

En cualquier caso, toda decisión que la mujer portadora tome sola o con su pareja a este respecto, lo hará de forma libre e individualizada, sin presiones de ningún tipo. Por otra parte, la adopción de medidas de control reproductivo ya sea mediante un diagnóstico prenatal o un diagnóstico preimplantacional para la selección del sexo o para seleccionar un embrión sano, están perfectamente reguladas por ley (son legales), incluso en aquellos casos en que se decida un aborto terapéutico en los casos de Hemofilia grave.

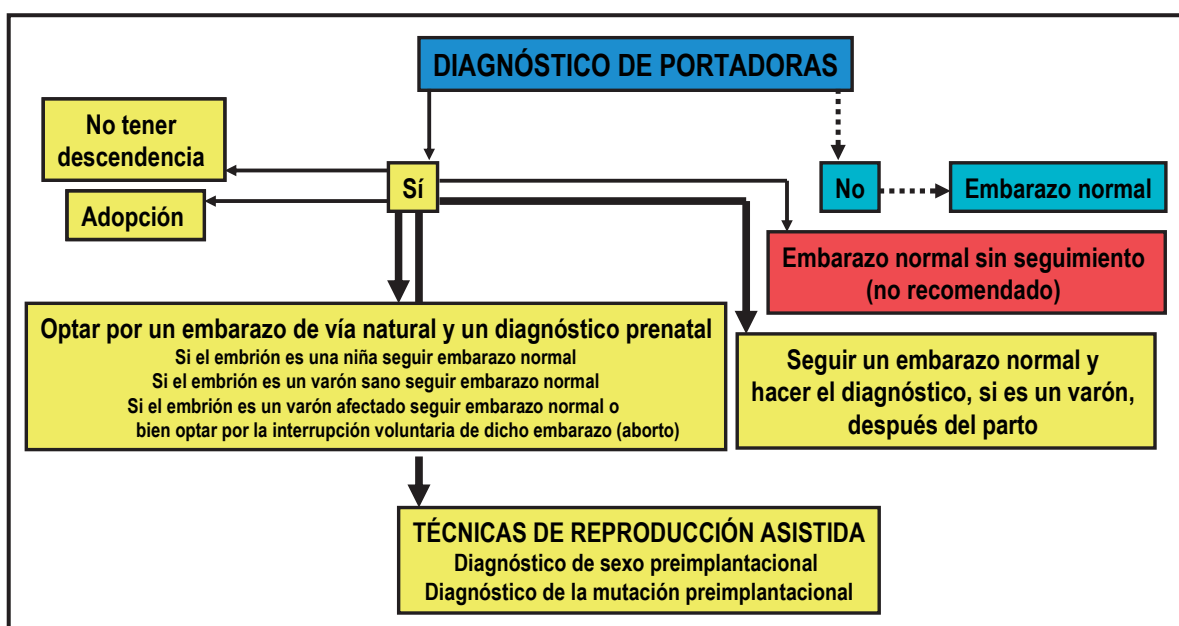


Figura 11. Diagnóstico de portadoras y posibilidades de actuación.

Ley de despenalización del aborto o interrupción voluntaria del embarazo

El aborto dejó de ser punible y perseguido en 1985, gracias a la Ley Orgánica 9/1985 de 5 de julio (**BOE Nº 166, 12 de julio de 1985**), que reformaba el Artículo 417 bis del Código Penal, de forma que con esta modificación se despenalizaba el aborto que hasta entonces era punible. La redacción modificada

dice que no será punible bajo su dirección, en centro o establecimiento sanitario, público o privado acreditado y con consentimiento expreso de la mujer embarazada cuando la embarazada corra un grave peligro físico o psíquico, cuando el embarazo sea consecuencia de un hecho constitutivo de delito de violación del Artículo 429, o *en aquellos casos en que se presuma que el feto pueda nacer con taras físicas o psíquicas*.

Regulación de las técnicas de reproducción asistida

Respecto a las técnicas de reproducción asistida, éstas se habían regulado ya con la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, pero en 2006 se amplía, modifica y actualiza esa Ley con la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida **(BOE Nº 126, 27 de mayo de 2006)**.

El por qué de esta actualización hay que buscarlo en el importante avance científico constatado en los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción, el aumento del potencial investigador y la necesidad de dar respuesta al problema del destino de los preembriones supernumerarios (sobrantes). Por otra parte, se ha producido una evolución notable en la utilización y aplicación de las técnicas de reproducción asistida en su vertiente de resolución de los problemas de esterilidad, al extender también su ámbito de actuación al desarrollo de otras complementarias para permitir evitar, en ciertos casos, la aparición de enfermedades, en particular, que no tengan un tratamiento curativo como es el caso de la Hemofilia que su tratamiento actual es paliativo de los síntomas.

Además, el diagnóstico genético preimplantacional abre nuevas vías en la prevención de enfermedades genéticas que en la actualidad carecen de tratamiento y en la selección de preembriones para que, en determinados casos y bajo el debido control y autorización administrativos, pueda servir de ayuda para salvar la vida del familiar enfermo.

El objeto y ámbito de aplicación de esta Ley (Artículo 1), es regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida acreditadas científicamente y clínicamente indicadas, así como regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético, siempre que existan las garantías diagnósticas y terapéuticas suficientes y sean debidamente autorizadas en los términos previstos en esta Ley. Por otra parte, esta Ley regula los supuestos y requisitos de utilización de gametos y preembriones humanos criopreservados, definiéndose preembrión como el embrión *in vitro* constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. En esta Ley se prohíbe la clonación de seres humanos con fines reproductivos.

En su Artículo 6 se definen los usuarios de estas técnicas:

- Toda mujer mayor de 18 años y con plena capacidad de obrar podrá ser receptora o usuaria de las técnicas reguladas en esta Ley, siempre que haya prestado su consentimiento escrito a su utilización de manera libre, consciente y expresa. La mujer podrá ser usuaria o receptora de las técnicas reguladas en esta Ley con independencia de su estado civil y orientación sexual.
- Entre la información proporcionada a la mujer, de manera previa a la firma de su consentimiento, para la aplicación de estas técnicas se incluirá, en todo caso, la de los posibles riesgos, para ella misma durante el tratamiento y el embarazo y para la descendencia, que se puedan derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada.

-
- Si la mujer estuviera casada, se precisará, además, el consentimiento de su marido, a menos que estuvieran separados legalmente o de hecho y así conste de manera fehaciente. El consentimiento del cónyuge, prestado antes de la utilización de las técnicas, deberá reunir idénticos requisitos de expresión libre, consciente y formal.
 - En la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, la elección del donante de semen sólo podrá realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, que deberá preservar las condiciones de anonimato de la donación. En ningún caso podrá seleccionarse personalmente el donante a petición de la receptora. En todo caso, el equipo médico correspondiente deberá procurar garantizar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible de las muestras disponibles con la mujer receptora.

En cuanto al diagnóstico preimplantacional, según esta Ley en su Artículo 12, los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional con distintos fines:

- Detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia.
- Detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones *in vitro* con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Es muy interesante tener en cuenta las técnicas terapéuticas que se pueden llevar a cabo en el preembrión. Así, en su Artículo 13 se especifican éstas:

- Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo *in vitro* sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas.
- La terapia que se realice en preembriones *in vitro* sólo se autorizará si se cumplen los siguientes requisitos:
 - Que la pareja o, en su caso, la mujer sola haya sido debidamente informada sobre los procedimientos, pruebas diagnósticas, posibilidades y riesgos de la terapia propuesta y se hayan aceptado previamente.
 - Que se trate de patologías con un diagnóstico preciso, de pronóstico grave o muy grave, y que ofrezcan posibilidades razonables de mejoría o curación.
 - Que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o de la raza.
 - Que se realice en centros sanitarios autorizados y por equipos cualificados y dotados de los medios necesarios, conforme se determine mediante Real Decreto.

-
- La realización de estas prácticas en cada caso requerirá de la autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida

La mayoría de edad en la sanidad

En relación a la utilización de las distintas técnicas de reproducción asistida, de optar por un aborto terapéutico, de realizar un diagnóstico de portadora, o un diagnóstico prenatal o preimplantacional, o de tomar cualquier decisión en el ámbito de la salud, se plantea el problema de la mayoría de edad para decidir en este sentido. Mientras que la mayoría de edad jurídico-legal en España está claramente establecida en los 18 años, distintos especialistas del ámbito sanitario coinciden en destacar la necesidad de establecer una mayoría de edad médica, ya que en la actualidad no está bien regulada (44).

En nuestra legislación no existe ningún precedente que determine con carácter general el tema de la mayoría de edad médica, como lo llama la doctrina francesa, que lo tiene establecido en los 15 años. En España, en estos momentos es coincidente la mayoría de edad legal con la mayoría de edad sanitaria, es decir, en los 18 años.

Sin embargo, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (**BOE Nº 274, 15 de noviembre de 2002**), básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, establece la siguiente escala de edad: el *menor no maduro menor de 12 años*, cuyo consentimiento corresponde a los padres o a su representante legal; el *menor no maduro de 12 a 16 años*, respecto del cual hay que pedirle siempre su opinión, aunque el consentimiento corresponda también a los padres o a su representante legal; el *menor maduro de 16 a 18 años*, cuya opinión es vinculante con algunas excepciones, como sucede con las técnicas de interrupción del embarazo, las técnicas de reproducción asistida o los ensayos clínicos; y la *mayoría de edad legal, que son los 18 años*.

En estos momentos hay una gran confusión, desde el punto de vista de la utilización de las diferentes excepciones respecto a las edades puesto que se está planteando una mezcla de mayoría de edad legal y mayoría de edad sanitaria; por lo tanto, para evitar situaciones de excepción, debería establecerse, sin entrar a qué nivel de edad, una mayoría de edad médica.

Esta Ley 41/2002 de autonomía del paciente reconoce que los menores de edad, maduros emancipados con 16 años, tienen plena capacidad de prestar su consentimiento ante cualquier intervención médica, sin que haya lugar a que ese consentimiento lo presten sus padres o tutores. Así, un joven de 16 años puede decidir cambiar de sexo, sin necesidad de pedir el consentimiento de sus padres, puede someterse a una operación de aumento o de reducción de pechos...etc.

Anteproyecto de la Ley de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo

Así las cosas parece necesario establecer reglas en cuanto a la mayoría de edad médica así como en los plazos y supuestos. En este sentido se basa el "Anteproyecto de la Ley de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo", que se está debatiendo en España en estos momentos. Porque está claro que desde 1985 las circunstancias sociales y médicas han variado muy significativamente. La razón de ser primordial para este anteproyecto es considerar que la sexualidad y la capacidad reproductiva son manifestaciones

consustanciales a la naturaleza humana y cauce de expresión y afirmación de la propia persona, ya que éstas contribuyen de forma esencial al bienestar individual de las personas. Esto es así de tal forma que una vez aprobada esta Ley Orgánica quedará derogado el artículo 417 bis antes citado del texto refundido del Código Penal publicado por el Decreto 3096/1973, de 14 de septiembre, redactado conforme a la Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio. Se pretende incorporar medidas en el ámbito social, sanitario y educativo, para garantizar los derechos a la salud sexual y reproductiva y tratar de prevenir embarazos no deseados. Este anteproyecto se aprobó en el Consejo de Ministros del 14 de mayo de 2009 (45, 46) a propuesta del Ministerio de Igualdad, Ministerio de Sanidad y Política Social y Ministerio de Justicia.

La norma incorpora medidas en al ámbito social, sanitario y educativo para garantizar los derechos a la salud sexual y reproductiva y para prevenir embarazos no deseados, así como la elaboración de una Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva a cinco años, con participación de la comunidad científica y educativa. Ofrece más garantías jurídicas para las mujeres, más seguridad para los profesionales sanitarios y medidas para prevenir embarazos no deseados; se trata de una norma más equilibrada y moderna, que acerca a España más a Europa y que da, por primera vez, rango de ley a la educación sexual, ya que todas las personas tienen derecho a la mejor salud posible, incluida la salud sexual y reproductiva, y a tener hijos y a decidir cuando tenerlos.

Algunas de las novedades de esta futura Ley se refieren a los plazos, supuestos y garantías:

- Hasta la semana 14 de gestación, la mujer podrá interrumpir el embarazo libremente, siempre que, como mínimo tres días antes de la interrupción, haya recibido información sobre sus derechos y sobre las ayudas de que puede disponer para la maternidad si tal fuera su decisión. Garantiza a las mujeres la posibilidad de tomar una decisión libre e informada sobre la interrupción del embarazo dentro de las primeras catorce semanas.
- De manera excepcional hasta la semana 22 la mujer podrá interrumpir el embarazo sólo en dos supuestos: si estuviera en riesgo la vida o la salud de la embarazada o si hubiera graves anomalías en el feto. En los dos casos, se deberá acompañar un dictamen emitido por dos médicos especialistas distintos a los que practiquen la intervención. A partir de aquí sólo un Comité Clínico podrá autorizar una interrupción a petición de la embarazada, cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida o una enfermedad extremadamente grave e incurable. En este supuesto, se eleva el nivel de garantías y se exige que sea un comité clínico multidisciplinar quien autorice la interrupción del embarazo tras los correspondientes diagnósticos.
- La interrupción voluntaria del embarazo, además, se garantizará dentro de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud, para que sea una prestación pública y gratuita. El Estado, además, velará por el cumplimiento efectivo de estos derechos a través de la Alta Inspección Sanitaria.
- Ninguna mujer podrá ser penada con cárcel por interrumpir su embarazo.
- La disposición final segunda del anteproyecto, plantea la modificación de la Ley de Autonomía del Paciente para equiparar la interrupción voluntaria del embarazo al resto de prestaciones sanitarias, donde la mayoría de edad para decidir se sitúa en 16 años.

Este anteproyecto debe pasar al Consejo General del Poder Judicial y al Consejo Fiscal que deberán emitir sus informes preceptivos. Después el Consejo de

Ministros, tras las modificaciones que estime oportunas, lo aprobará como Proyecto de Ley y lo enviará al Parlamento para su tramitación y aprobación, que por tratarse de una Ley Orgánica, exige del apoyo de la mayoría absoluta de ambas cámaras.

Sistema Público de Salud y convenios con centros sanitarios privados para la aplicación de técnicas de reproducción asistida

Ya que la utilización de las técnicas de reproducción asistida supone un alto coste para las familias (entre los 6.000 y 12.000 euros y en algunos casos, sin las suficientes garantías de éxito), se hace necesario que el Sistema Público de Salud garantice, dentro de su cartera de servicios, una prestación pública y gratuita. Otra posibilidad es que se establezcan convenios entre los centros públicos sanitarios y otros centros sanitarios privados.

En la actualidad todavía esto no es una realidad en todas las Comunidades Autónomas de España. Por esta razón, como se dan situaciones específicas en cada Comunidad Autónoma y ya que las circunstancias pueden cambiar tanto en los convenios particulares como en la legislación nacional, se aconseja desde estas recomendaciones, que se solicite información concreta, tanto en las Consejerías de Sanidad de cada Comunidad Autónoma como en cada asociación local de Hemofilia, en relación con la gratuidad de las distintas técnicas de reproducción asistida pero, fundamentalmente, en lo que respecta al diagnóstico prenatal y al diagnóstico de sexo preimplantacional.

REFERENCIAS

1. Villar A. Perspectiva actual del estudio de portadoras de Hemofilia. Madrid, Noviembre 2007. Disponible en: http://www.ashemadrid.org/portadoras/Ponencia_Ana_Villar.pdf.
2. Husain N. Carrier analysis for hemophilia A: ideal versus acceptable. *Expert Rev Mol Diag* 2009; 9:203-7.
3. Kasper CK, Buzin H. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15:1181-6.
4. Castaldo G, y col. Haemophilia A: molecular insights. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:450-61.
5. Kasper CK, Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13:90-2.
6. Peyvandi F, y col. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 3):82-9.
7. Rossetti LC, y col. Developing a new generation tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost* 2008; 6:830-6.
8. Rossiter JP, y col. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1035-9.
9. Graw J, y col. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nature Rev Genet* 2005; 6:488-501.
10. Tizzano E. Hemofilia. Diagnóstico de portadoras. Disponible en: <http://www.hemofilia.cat/castellano/hemofilia/diagnostic.html>.
11. Plug I, y col. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108;52-6.
12. Wahlberg T. Carriers and non carriers of haemophilia A. Evaluation of bleeding symptoms registered by a self-administered questionnaire with binary (no/yes) questions. *Thromb Res* 1982; 25:415-22.
13. Kadir AR, y col. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5:40-8.
14. White GC, y col. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society of Thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:560.
15. Leissinger C, y col. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate®) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7:257-66.
16. Lee C, y col. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders-review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12:301-36.
17. Dunn NF, y col. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008; 14:584-92.
18. Demers C, y col. SOGC Clinical Practice Guidelines. Gynaecological and Obstetric Management of Women with inherited Bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27:707-32.
19. Gringeri A. Congenital bleeding disorders and pregnancy. *Haematologica* 2005; 1:43-6.

-
20. Yang MY, Ragni MV. Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency. *Haemophilia* 2004; 10:483-90.
 21. Lee CA, Chi C. The obstetric and Gynecological management of women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12:301-36.
 22. Giangrande PLF. Management of pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4:779-84.
 23. Chi C, y col. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14:56-64.
 24. Mannucci PM. Use of Desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; 105:3382.
 25. Chi C, Kadir RA. Management of women with inherited bleeding disorders in pregnancy. *Obstetric & Gynecologist* 2007; 9:27-33.
 26. Street AM, y col. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 3):181-7.
 27. Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Andaluz de Salud. Revisión 2006. Ed. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/257/pdf/GUIA_RHA_SA06_RESOLUCION2006.pdf.
 28. Liras A, y col. Reproducción asistida. Aplicación en enfermedades hereditarias y serodiscordancia VIH/VHC. Ed. Real Fundación "Victoria Eugenia", 2004. Madrid.
 29. Hahn S, y col. Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:57-62.
 30. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis: new reproductive options for carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 4):126-32.
 31. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009; 144:303-7.
 32. Thornhill AR, y col. European Society of Human Reproduction and Embryology PGD Consortium. Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). *Human Reproduction* 2005; 20:35-48.
 33. Griesinger G, y col. Polar body biopsy in the diagnosis of monogenic diseases: the birth of three healthy children. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:533-8.
 34. Liu FM, y col. Feasibility study of using fetal DNA in maternal plasma for non-invasive prenatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:535-41.
 35. La Hemofilia. Conceptos básicos. Ed. Hospital Universitario La Paz de Madrid. Wyeth, 2005.
 36. Tizzano EF, y col. Severe haemophilia A in a female resulting from an inherited gross deletion and a de novo codon deletion in the F8 gene. *Haemophilia* 2008; 14:1094-8.
 37. Tizzano EF, y col. Exclusion of mosaicism in Spanish haemophilia A families with inversion of intron 22. *Haemophilia* 2003; 9:584-7.
 38. Antonarakis SE, y col. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood* 1995; 86:2206-12.
 39. Tizzano EF, y col. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost* 2005; 94:661-4.
 40. Rost S, y col. Detection of large duplications within the factor VIII gene by MLPA. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1996-9.
 41. Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:23-30.
 42. Goodeve A. The incidence of inhibitor development according to specific mutations and treatment? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(Suppl 1):S17-21.
 43. Bustamante-Aragones A, y col. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the fetuses of female carriers. *Haemophilia* 2008; 14:593-8.
 44. La mayoría de edad en la sanidad (Los debates de redacción médica-AstraZeneca). Disponible en: http://www.sanitaria2000.com/pdfs/mayoria_edad_sanidad.pdf.
 45. Anteproyecto de ley orgánica de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Nota de Prensa del Ministerio de Igualdad. Disponible en: http://www.migualdad.es/ss/Satellite?c=MIGU_NotaPrensa_FA&cid=1193050133393&language=cas_ES&pageid=1193047406588&pagename=MinisterioIgualdad%2FMIGU_NotaPrensa_FA%2FMIGU_notaPrensa.
 46. Documento íntegro del anteproyecto de ley orgánica de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Disponible en: <http://www.ugtextremadura.org/userfiles/55d374fba84cdb9245002e2053fbc9b6.pdf>.
 47. Aggeler PM, y col. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency; a new disease resembling hemophilia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 79:692-4.
 48. Biggs R, y col. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952; 2:1378-82.
-



Real Fundación VICTORIA EUGENIA

Sinesio Delgado, 4-6
Madrid 28029

Teléfs. 91 314 65 08/ 91 314 78 09

Fax 91 314 59 65

mail: fundacionve@hemofilia.com

www.hemofilia.com

PATROCINA



Obra Social
Fundación "la Caixa"