

Portadoras de hemofilia

¿Qué es necesario saber?



Edita:



Associació Catalana de l'Hemofília
Fundació Privada Catalana de l'Hemofília

Con la colaboración de:



Fundación ONCE



kutxa



Associació Catalana de l'Hemofília
Fundació Privada Catalana de l'Hemofília

Via Laietana, 57, 1^o 1^a
08003 Barcelona
Tel. 93 301 40 44
Fax 93 412 34 67
E-mail: info@hemofilia.cat
www.hemofilia.cat

Con la colaboración de:



Presentación

Es para nosotros un motivo de satisfacción poder presentar esta nueva publicación de la entidad.

Hasta ahora nuestros esfuerzos se habían destinado a actividades de difusión centradas en la hemofilia y otras patologías que han afectado a nuestro colectivo a causa de los tratamientos con productos hemoderivados.

Pero ahora no queremos olvidar otro grupo importante de personas que forman parte de nuestro colectivo: las portadoras.

A menudo, las mujeres portadoras de la enfermedad, como que en la mayoría de casos no presentan síntomas clínicos, nunca consultan. Las primeras y a menudo únicas demandas que recibimos siempre tienen relación con la maternidad.

Hoy en día existen tratamientos de reproducción asistida que permiten a las portadoras de hemofilia tener descendencia sin esta patología. La ciencia avanza muy rápidamente y hemos procurado explicar en esta publicación cuáles son las diferentes opciones posibles a fecha de hoy.

Pero nuestra atención a la mujer portadora no se quiere quedar sólo en esta información. Desde la entidad se ofrecen programas de atención a la mujer portadora de hemofilia más amplios que tienen en cuenta otros aspectos como por ejemplo la importancia de compartir una experiencia común a través de los grupos o el continuo diálogo con la Unidad de Hemofilia de Vall d'Hebron para buscar mejores opciones de atención clínica especializada: odontólogo, ginecólogo, etc.

Esperamos que esta publicación pueda ser pues un granito de arena más dentro de nuestros programas que están a vuestra disposición para cuando los necesitéis.

Finalmente queremos agradecer a todos los autores de los capítulos su desinteresada colaboración, sin ellos esta nueva publicación no hubiera sido posible.

La Junta de la ACH

Barcelona, diciembre de 2009

Índice

- **Capítulo 1: Portadoras de Hemofilia** 5
Dra. Carme Altisent
Unidad de Hemofilia. Hospital Vall d'Hebron.

- **Capítulo 2: Diagnóstico de portadoras** 11
Dr. Francisco Vidal
Unidad de Diagnóstico y Terapia molecular. Banc de Sang i Teixits.

- **Capítulo 3: Opciones reproductivas, gestación y parto** 21
Dra. Maria Angeles Sánchez
Unidad de Diagnóstico Prenatal. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron.

- **Capítulo 4: Técnicas de Reproducción Asistida en mujeres portadoras de coagulopatías congénitas** 31
Mónica Parriego¹ y Anna Veiga^{1,2}
¹Servicio de Medicina de la Reproducción. Institut Universitari Dexeus.
²Banco de líneas celulares. Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona.

- **Capítulo 5: Lo subjetivo en las mujeres portadoras** 41
Silvia Grases
Servicio de Psicología Clínica. Associació Catalana de l'Hemofília.

Portadoras de Hemofilia

Dra. Carme Altisent

Unidad de Hemofilia. Hospital Vall d'Hebron.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica congénita cuya transmisión está ligada al sexo. El gen responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma X; las mujeres (XX) son portadoras de la enfermedad y los varones (XY) los afectados por la misma. La sangre de las personas con hemofilia no coagula normalmente porque carecen o tienen disminuida una proteína necesaria para una coagulación normal, el llamado factor de coagulación. En la sangre hay doce factores coagulantes; cuando el deficiente es el factor ocho (VIII) se denomina hemofilia A y cuando es el factor nueve (IX), hemofilia B. La primera es diez veces más frecuente que la segunda. Se estima que la frecuencia es de 1 por cada 10.000 nacimientos en la hemofilia A. En la mayoría de casos existen antecedentes familiares y una tercera parte son el resultado de nuevas mutaciones genéticas aunque este porcentaje se está modificando con las nuevas técnicas de reproducción asistida que permiten una selección de sexo.

Las personas con hemofilia no sangran más profusamente o más rápido que el resto de las personas; sin embargo, tienen sangrados más prolongados, que se denominan hemorragias. Las hemorragias por heridas externas normalmente no son graves aunque pueden serlo los sangrados internos. Las hemorragias más frecuentes son en las articulaciones, especialmente rodillas, tobillos y codos (se denominan hemartrosis) y condicionan la aparición de una artropatía grave en edades tempranas y alteraciones de

tejidos y músculos. Cuando el sangrado sucede en un órgano vital, especialmente el cerebro, el riesgo de morbilidad o mortalidad es muy elevado.

La enfermedad se clasifica en grave, moderada o leve dependiendo de los niveles basales de factor VIII o IX. Los niveles en sangre del factor VIII y IX en las portadoras son variables; mientras que en la población general son superiores al 70%, en las portadoras son del 50-60%. En la hemofilia leve los niveles son del 5% al 40%, en la moderada del 1 al 5% y en las graves inferiores al 1%. Al igual que en los pacientes con hemofilia, los niveles de factor en las portadoras predicen el riesgo hemorrágico. Se estima que aproximadamente el 20% de las portadoras pueden presentar manifestaciones clínicas de hemorragia. Los niveles de factores de la coagulación en las portadoras son independientes de la gravedad de la hemofilia de su familia, y pueden variar de una persona a otra. Una portadora de una forma leve de hemofilia puede presentar los mismos problemas que una portadora de la forma grave de la enfermedad. Dentro de una misma familia, los niveles de factor en portadoras emparentadas pueden ser muy distintos, oscilando desde muy bajos hasta niveles dentro de la normalidad.

El diagnóstico de portadoras puede realizarse con la historia familiar ya que las hijas de un varón hemofílico serán todas portadoras obligadas. Las hijas de las portadoras tienen un riesgo del 50% de serlo también. El estudio de portadora con la dosificación del factor VIII o IX puede realizarse en cualquier momento; es recomendable efectuarlo antes de la pubertad o previo a una intervención quirúrgica o exploración agresiva. Existen muchos factores que pueden alterar los resultados de las determinaciones analíticas del factor

VIII; existe una relación entre niveles de hormonas y de factor por lo que puede modificarse durante el ciclo menstrual. No obstante, en las portadoras de hemofilia B, los niveles de factor de la coagulación no se ven afectados por las hormonas, de manera que la prueba puede realizarse en cualquier momento. Los niveles de factor VIII o IX nunca sirven para efectuar un diagnóstico definitivo de portadora, ya que una portadora puede tener niveles normales de estos factores. El diagnóstico definitivo debe realizarse siempre en base a los estudios genéticos. Éstos son más complejos y permiten identificar la mutación genética causante de la hemofilia en una determinada familia. Además de confirmar o excluir el diagnóstico de portadora, permite efectuar el diagnóstico prenatal en las portadoras embarazadas. La inmensa mayoría (90-95%) de madres de personas con hemofilia son portadoras.

Las formas más graves de hemofilia afectan casi exclusivamente a los hombres y son muy infrecuentes en las mujeres. Por ser una enfermedad congénita, los niños están afectados desde el nacimiento y, en los casos graves y en ausencia de antecedentes familiares, el diagnóstico suele realizarse en el primer año de vida. Las portadoras con niveles bajos de factor VIII o IX suelen presentar síntomas de hemofilia leve, el más común de los cuales es un sangrado menstrual importante y prolongado que interfiere con la calidad de vida.

En el embarazo existe un aumento progresivo de varios factores de la coagulación y la hemostasia puede mejorar en casos de coagulopatías moderadas o leves. Se considera que este incremento sería una preparación para el control de la hemorragia durante el parto. Si se realiza un diagnóstico

prenatal mediante biopsia de las vellosidades coriales o una punción de líquido amniótico (amniocentesis), es necesario conocer previamente los niveles de factor VIII o IX. Al final del embarazo también es necesario conocer los niveles de las portadoras cuyos niveles antes del embarazo sean inferiores al 60% y que no dispongan de ningún control en el primer trimestre. Después del parto, los niveles de factor vuelven a disminuir a partir de las 24-48 horas, por lo que es muy importante la vigilancia de la hemorragia posparto en las madres que optan por la lactancia artificial. La lactancia materna incrementa los niveles de factor VIII.

Si no se ha efectuado un diagnóstico prenatal, se recomienda que todas las embarazadas de un feto varón dispongan de un informe con las recomendaciones del parto y sobre la recogida de sangre de cordón umbilical para la dosificación de los factores de la coagulación y el estudio genético, si se conoce la mutación responsable de la hemofilia en esta familia. El diagnóstico de la hemofilia B por sangre de cordón es siempre más difícil porque los niveles de factor IX son siempre bajos en los recién nacidos.

El tratamiento de la hemofilia consiste en la administración del factor deficitario; éste puede ser de origen plasmático o recombinante. Debe administrarse siempre por vía intravenosa y la dosis depende de los niveles basales y de los niveles necesarios para alcanzar una buena hemostasia para la indicación del tratamiento.

En los pacientes con hemofilia A leve o en las portadoras con niveles bajos, la desmopresina (un fármaco vasoconstrictor análogo sintético de la hormona pituitaria vasopresina, registrado como Minurin®) es la primera opción

terapéutica; existen dos presentaciones para su administración: la intravenosa, que puede también utilizarse por vía subcutánea, y la intranasal. Este fármaco puede incrementar los niveles basales de factor VIII de 3 a 5 veces, debido a la liberación del factor VIII almacenado en el sistema circulatorio. Es un fármaco muy útil para las portadoras ya que es suficiente para proporcionar una buena hemostasia tanto en las hemorragias espontáneas, como preparación antes de una intervención quirúrgica o durante el parto y posparto. Como la respuesta es individual, es aconsejable conocerla antes de utilizarlo para una intervención quirúrgica en aquellas portadoras con niveles muy bajos de factor VIII.

Los agentes antifibrinolíticos, que como su nombre indica retrasan la lisis o destrucción fisiológica del coágulo y permiten una mejor cicatrización de las heridas, son también muy útiles, sobre todo en el sangrado oral o en las extracciones o tratamientos dentales. El más utilizado es el ácido tranexámico (Amchafibrin®), que se presenta en forma de comprimidos o ampollas, ambos de 500 mg. La dosis habitual por vía oral es de 20-25 mg por cada Kg de peso administrada cada 8 horas.

Diagnóstico de Portadoras

Dr. Francisco Vidal

Unidad de Diagnóstico y Terapia molecular. Banc de Sang i Teixits.

La herencia genética

La información genética se encuentra localizada en el genoma de las células y empaquetada en unas estructuras denominadas cromosomas. El ser humano tiene 22 parejas de cromosomas autosómicos y una pareja de cromosomas sexuales (implicados, entre otras funciones, en la determinación del sexo). En el caso de las mujeres esta pareja de cromosomas sexuales consiste en dos cromosomas X mientras que los varones cuentan con un cromosoma X y un cromosoma Y. La información genética para la fabricación de las diferentes proteínas del organismo se encuentra repartida en los diferentes cromosomas en unas posiciones determinadas y discretas, son los denominados genes (Figura. 1).

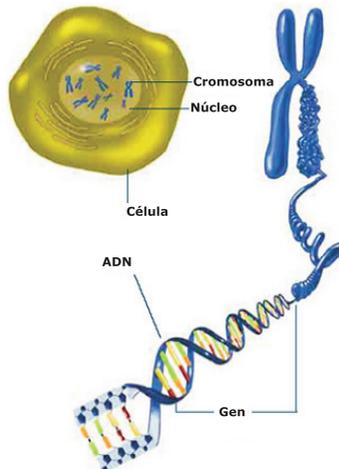


Figura 1: Esquema de la disposición del material genético en las células.

Las enfermedades hereditarias son las enfermedades genéticas caracterizadas por ser transmitidas a la descendencia. Aquellas que son debidas a mutaciones o alteraciones en la secuencia de ADN de un único gen responsable, se denominan enfermedades monogénicas y la gran mayoría se transmiten según unos patrones conocidos (leyes de Mendel). Entre las enfermedades hereditarias se encuentran las coagulopatías congénitas que consisten en la incapacidad de la sangre para coagular correctamente. Están causadas por la alteración de la información genética necesaria para la fabricación de uno o varios de los factores (proteínas) implicados en la cascada de coagulación sanguínea. La mayoría de los genes responsables de las coagulopatías congénitas se encuentran localizados en cromosomas autosómicos y por tanto siguen un patrón de herencia mendeliana clásica. La excepción se encuentra en las hemofilias A y B que siguen un patrón de herencia ligada al sexo ya que los genes responsables de estas coagulopatías (factor VIII y factor IX respectivamente) se localizan en el cromosoma X.

La hemofilia A afecta a uno de cada 5.000 varones. Se debe al déficit o ausencia de actividad del factor VIII de coagulación, una proteína de gran tamaño sintetizada en el hígado y que circula en sangre unida a otro factor de la coagulación, el factor von Willebrand. El factor VIII está codificado por un gen que se encuentra en la región terminal del brazo largo del cromosoma X. Se trata de un gen de gran tamaño ya que consta de 26 exones que se extienden a lo largo de 186.000 bases en el ADN genómico humano.

La hemofilia B afecta a uno de cada 30.000 varones y es debida a un déficit de la actividad procoagulante del factor IX, siendo clínicamente indistinguible de la hemofilia A. El factor IX es una proteína que circula de forma libre en

sangre y es cinco veces más pequeña que el factor VIII. El gen FIX también se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, tiene una longitud de unas 34.000 bases y consta de 8 exones.

Las bases genéticas de la Hemofilia

La hemofilia A o B se presenta cuando existe un cambio o mutación que altera la información genética para la síntesis de los factores VIII o IX respectivamente. Las mutaciones forman parte del proceso natural de la evolución y ocurren durante la producción de los gametos o células sexuales (óvulos y espermatozoides), para la generación de nuevos individuos.



Figura 2: Esquema de herencia recesiva ligada al cromosoma X, transmitida vía materna.

Un varón afecto sólo puede tener hijos sanos e hijas portadoras. Una mujer portadora tiene un riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos varones del 50% y de tener hijas portadoras de otro 50% (ver figura 2). El hecho de que las

mujeres no padezcan la enfermedad se explica por la presencia de dos cromosomas X. El gen defectuoso en uno de los cromosomas X es complementado por la presencia de una copia correcta en el otro cromosoma X. Esto no ocurre en los varones ya que presentan un cromosoma X y un cromosoma Y.

Diagnóstico de la hemofilia

Las formas más graves de hemofilia afectan a varones casi exclusivamente y sólo raramente las mujeres pueden resultar afectadas. Dado que la hemofilia es una enfermedad heredada, afecta a los niños desde su nacimiento. Un varón con hemofilia grave se diagnostica a menudo en el primer año de vida por sus manifestaciones clínicas y por las pruebas de laboratorio que evalúan la función de la coagulación. La hemofilia es una condición de por vida ya que, por el momento, no existe la manera de corregir el defecto genético en sí mismo. Por este motivo, en las familias con afectos de hemofilia es importante detectar las mujeres con riesgo de ser portadoras para poder proporcionar un consejo genético adecuado y con todas las garantías.

El primer paso para conocer la condición de portadora consiste en la realización de un árbol genealógico de la familia con información clínica fiable de los varones afectados. Dado que su herencia está ligada al cromosoma X es posible diferenciar, en una primera instancia, entre portadoras obligadas y posibles portadoras. En las primeras, la probabilidad de que uno de sus dos cromosomas X contenga el gen afectado es prácticamente del 100%. Es el caso, por ejemplo, de hijas de padres hemofílicos o de madres de más de un hijo afecto. El estado de posible

portadora se da en diversos casos como el de mujeres con familiares hemofílicos por línea materna, hermanas de hemofílicos o mujeres con un hijo hemofílico sin que existan antecedentes familiares. En cambio, una mujer no puede ser portadora si, procediendo de una familia con hemofílicos por vía paterna, su padre no padece la enfermedad.

Dado que las mujeres portadoras de hemofilia no tienen síntomas o éstos son muy leves, para determinar si una mujer es o no portadora de hemofilia, el diagnóstico aplicado a los varones no es totalmente satisfactorio o informativo. Las portadoras de hemofilia presentan un nivel de actividad de FVIII o FIX que como promedio oscila entre el 50% y el 75% con respecto del normal, generalmente suficiente para una hemostasia no patológica. Dichos porcentajes son tan sólo una referencia aproximada ya que los valores de factores pueden ser muy variables (en ocasiones completamente normales) y dependientes de diferentes parámetros como la edad, el grupo sanguíneo, estados inflamatorios, enfermedades hepáticas o de otro tipo, y la administración de determinados medicamentos. Por lo tanto, para determinar si una mujer de riesgo es portadora o no del gen defectuoso se debe recurrir, siempre que sea posible, al análisis genético mediante técnicas de biología molecular.

Diagnostico genético de portadoras

El diagnóstico molecular de la hemofilia se basa en estudios del material hereditario o ADN. Estos estudios en los pacientes hemofílicos, especialmente en el caso de la hemofilia A, se han visto seriamente comprometidos por la complejidad y gran tamaño de los genes implicados así

como por la elevada frecuencia de aparición de nuevas mutaciones. La investigación relativa a los genes codificantes de los factores de coagulación VIII y IX ha permitido el desarrollo y aplicación de las técnicas de análisis molecular cada vez más completas e informativas. Todo ello ha supuesto que el paciente hemofílico de los países desarrollados tenga a su disposición un diagnóstico molecular preciso y definitivo capaz de explicar la causa última de su patología.

Para llevar a cabo un correcto diagnóstico de portadoras y diagnóstico prenatal es necesario comenzar estudiando a un miembro hemofílico de la familia. Cuando no se dispone de miembros afectados es posible llevar a cabo el diagnóstico molecular a partir de una mujer portadora, aunque esto no siempre ofrece resultados positivos. En el caso concreto de la hemofilia A grave el estudio genético comienza por la determinación de la inversión del intrón 22 dada su elevada recurrencia. Ésta es una mutación hallada casi en la mitad de los hemofílicos graves y se trata de un reordenamiento del material genético que produce un truncamiento del gen del factor VIII en dos fragmentos no funcionales. Se puede analizar comparando el patrón de bandas de individuos normales y hemofílicos sin inversión con el de los hemofílicos que presentan la inversión.

Para el resto de mutaciones tanto en el caso de la hemofilia A como de la hemofilia B, el análisis molecular se plantea según diversas aproximaciones con enfoques conceptuales muy diferentes:

a) **Técnicas de diagnóstico indirectas o de ligamiento genético.** Estas técnicas se basan en la peculiaridad de que el ADN genómico contiene ciertos marcadores polimórficos que permiten un seguimiento del cromosoma

portador del gen defectuoso, aún sin tener información respecto a la mutación en sí misma. Dado que el ADN contiene este tipo de marcadores próximos a los genes responsables de la hemofilia, los laboratorios de diagnóstico molecular pueden buscar combinaciones de estos marcadores distintivos de individuos y de familias. Para llevar a cabo el estudio es necesaria la toma de muestras de sangre de varios miembros de la familia para hacer un estudio comparativo. Los marcadores de al menos dos miembros afectados de la familia se comparan con los marcadores de la mujer de riesgo para la que se está haciendo el diagnóstico de portadora. Si los marcadores de los miembros de la familia afectados están presentes en la persona que se está probando, se puede pronosticar que se trata de una portadora. Este tipo de análisis de ligamiento se puede aplicar también al diagnóstico prenatal.

b) **Técnicas de diagnóstico directas mediante cribado de mutaciones o secuenciación.** Estas técnicas tratan de determinar el defecto genético responsable de la patología en la familia. Para ello existen dos aproximaciones posibles: haciendo un filtrado inicial mediante procedimientos cuya finalidad es la de analizar regiones del gen de forma que alguna característica físico-química permite diferenciar un fragmento control que contiene la secuencia correcta de otro que contiene una alteración puntual (mutación); o bien, mediante secuenciación nucleotídica directa. Esta última aproximación es la más simple conceptualmente ya que consiste en analizar directamente el gen implicado en la patología mediante la lectura directa de la información genética (secuenciación) de las regiones del ADN implicadas en la regulación y expresión del factor de coagulación correspondiente (factor VIII o factor IX).

Los procedimientos de diagnóstico indirecto basados en el análisis del ligamiento a partir de marcadores polimórficos han sido fundamentales para poder desarrollar con eficacia el diagnóstico de mujeres portadoras y de muestras fetales. Muchas de las familias que lo han solicitado han podido así disponer de un adecuado consejo genético. Sin embargo, las limitaciones inherentes a estos procedimientos tales como la ausencia de parientes clave para el estudio, los casos esporádicos, recombinación entre el marcador y el gen afecto, la no informatividad de los marcadores utilizados, etc., no permiten ofrecer la información requerida en todos los casos. La incorporación de técnicas de diagnóstico molecular destinadas a caracterizar la mutación en cada paciente soluciona muchas de las limitaciones anteriormente mencionadas. Una vez encontrado el defecto genético en el paciente es posible analizar de forma rápida y con total garantía la presencia de la mutación responsable de la hemofilia en la familia a partir de cualquier tipo de muestra. Ya no es necesario volver a analizar todo el gen ya que la amplificación por PCR del fragmento implicado y su posterior secuenciación son suficientes para asegurar el resultado. Del mismo modo, una vez establecido el diagnóstico de portadora, se puede llevar a cabo el diagnóstico prenatal a partir de ADN genómico fetal. Este ADN puede obtenerse tanto por amniocentesis como por obtención de muestras de vellosidades coriales, siendo esta última la procedencia más habitual dado que pueden ser obtenidas en fases tempranas de la gestación. Sin embargo, el aumento en la sensibilidad de las técnicas de análisis genético está permitiendo llevar a cabo el análisis a partir de líquido amniótico en etapas muy tempranas de la gestación ya que la cantidad de células nucleadas obtenidas en esta fase es suficiente para realizar el estudio con fiabilidad.

Una circunstancia que debe contemplarse de manera especial en el diagnóstico genético de portadoras son los casos de hemofilia esporádicos. Como ya se ha dicho, la hemofilia puede ser transmitida de generación en generación, sin embargo, en 3 de cada 10 casos un niño con hemofilia (o una niña portadora de hemofilia) nace de una familia sin antecedentes de la enfermedad. En estos casos deben hacerse algunas consideraciones específicas para el diagnóstico de portadoras. La mutación causante de la hemofilia se ha originado recientemente y podría tratarse de una mutación nueva (de novo), es decir, generada en el individuo afecto, sin que la madre sea portadora, sin embargo, se requieren estudios detallados para probar esta circunstancia. Cuando se da una verdadera mutación de novo en el hijo (mosaicismo somático) los futuros hermanos no serán hemofílicos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la madre sí es portadora, ya que las mutaciones en hemofilia se generan predominantemente en los gametos masculinos. Esto implica que la mutación pudo haberse generado en los gametos del abuelo materno (aunque no sea hemofílico) y la madre lo ha heredado. También podría ocurrir que el cambio se hubiera generado en los gametos de la madre de forma que uno o varios óvulos sean portadores de la mutación (mosaicismo germinal). En esta situación podría tener el riesgo de transmitirlo en más de una ocasión, aunque en estos casos, resulta prácticamente imposible determinar el riesgo. Por estas dificultades, se aplica un criterio conservador en el asesoramiento y se maneja en la práctica como si la madre fuera portadora con el riesgo de transmitir el gen defectuoso en el 50% de sus embarazos.

Consideraciones generales al diagnóstico genético de portadoras

Es fundamental para someterse a los análisis genéticos el contar siempre con el apoyo de un profesional para discutir las cuestiones más importantes y las posibles dudas que puedan surgir durante el proceso. En este sentido cabe destacar que los análisis genéticos no siempre tienen el éxito deseado y pueden ser necesarias nuevas extracciones de sangre o de tejidos y, en ocasiones, también son necesarias muestras de sangre de otros miembros de la familia para poder interpretar correctamente un resultado determinado. Además, en algunas familias con hemofilia la mutación responsable de la enfermedad no puede ser identificada con los métodos habituales del laboratorio. Finalmente, hay que tener en cuenta que la asesoría o consejo genético constituye una parte fundamental en la asistencia integral de la hemofilia y es primordial para ello disponer de un correcto diagnóstico genético cuyos resultados aportan una información muy valiosa a la hora de tomar decisiones importantes.

Opciones reproductivas, gestación y parto

Dra. Maria Angeles Sánchez

Unidad de Diagnóstico Prenatal. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron.

Opciones reproductivas

Las mujeres portadoras de hemofilia tienen un riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos varones del 50 % y de tener hijas portadoras de otro 50%. Es muy importante el asesoramiento reproductivo a la pareja, para que entiendan el tipo de herencia, las opciones disponibles para la reproducción y el diagnóstico prenatal. A partir de aquí, estas parejas se plantean diferentes posibilidades, que van a estar influenciadas por:

- Consideraciones religiosas y culturales.
- La visión de tienen de la enfermedad. En esto influye de una forma importante, la experiencia personal; si han crecido con casos muy cercanos y han visto posibles complicaciones.

Así pues existen diversas opciones:

- Parejas que deciden de una forma definitiva no tener hijos.
- Parejas de deciden convertirse en padres adoptivos.
- Parejas que asumen con normalidad la posibilidad de tener un hijo con hemofilia sin plantearse otras opciones. En esta elección hay dos posibilidades:
 - Las parejas que no desean diagnóstico prenatal, por el riesgo de pérdida fetal de los procedimientos en caso de feto varón y optan por el estudio del recién nacido varón al nacimiento.

- Las parejas que aceptan el estudio del feto varón, para poder realizar medidas profilácticas de cara al parto.
- Parejas que desean hijos propios pero, no afectos de hemofilia. Aquí se plantean dos opciones:
- Técnicas de reproducción asistida, en las que se implantarán embriones sanos o como mucho portadores (fertilización in vitro (FIV) con diagnóstico preimplantacional, FIV con ovulo de donante, FIV con esperma de donante).
 - Gestación conseguida de forma natural, en la que se realiza un diagnóstico prenatal, con el objetivo de interrumpir la gestación en caso de feto varón afecto.

Gracias a los avances conseguidos en seguridad y eficacia de los tratamientos, cada vez hay más parejas o que no realizan diagnóstico prenatal o que lo hacen, pero no para interrumpir la gestación en caso de feto afecto, sino para conocer la enfermedad antes del parto.

Gestación

1. ABORTO

No hay evidencia de que haya una mayor tasa de abortos en portadoras de hemofilia A y B que en la población general. La conducta terapéutica más recomendada ante un aborto es la realización de un legrado. Como en cualquier procedimiento quirúrgico debe consultarse el tratamiento para asegurar que no se produzca una complicación hemorrágica.

2. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Tiene varios objetivos, según la visión de la pareja:

- interrumpir la gestación en caso de feto varón afecto.
- conocer el estado de afectación de cara a tomar medidas en el parto que disminuyan el riesgo de complicaciones.

Opciones de diagnóstico prenatal

Estudio de sexo fetal

- Puede realizarse a partir de la semana 9 mediante estudio en sangre materna a través de técnicas de PCR.
- Puede realizarse por estudio ecográfico a partir de la semana 12, pero con mayor seguridad a partir de la semana 14.

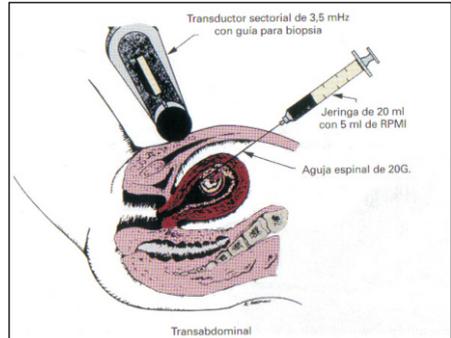
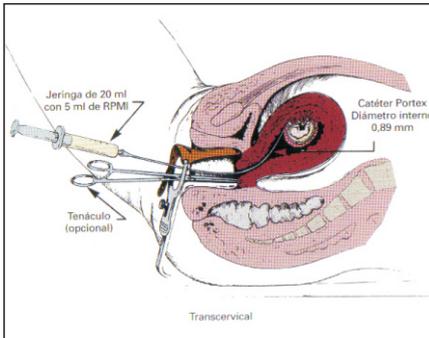
Conociendo el sexo fetal, sólo se plantea la posibilidad de procedimientos invasivos para estudio de la enfermedad en el feto, en los casos de feto varón.

El estudio de la enfermedad puede realizarse en diferentes muestras fetales: vellosidad corial (biopsia corial), líquido amniótico (amniocentesis) y sangre fetal (cordocentesis).

Biopsia corial

Es el procedimiento por el cual se obtienen vellosidades coriales. La placenta y el feto tienen un origen común, por tanto el estudio de la placenta nos permitirá conocer la carga genética del feto. Se realiza mediante dos vías de abordaje y siempre bajo control ecográfico.

- A través del cuello uterino.
 - A través de un espéculo introducido en la vagina se accede al cuello del útero, a través del cual se introduce un fino catéter dirigido hacia la placenta, que permitirá la aspiración de una pequeña muestra de tejido corial.



- A través de una punción abdominal.
 - Se alcanza la pared uterina y la placenta, y también mediante aspiración se consigue la muestra de material corial.

La vía de elección depende de las semanas de gestación, de la localización placentaria y de la experiencia del operador.

Una vez obtenida la muestra se envía al laboratorio, donde tras la extracción del DNA se realiza el análisis mutacional.

La prueba se realiza a partir de las 11 semanas y tiene un riesgo de pérdida fetal del 1%, por lo que se recomienda guardar reposo durante 24 horas. El resultado puede tardar unos 4-5 días.

Amniocentesis

Es la extracción de líquido amniótico a través también de una punción abdominal, y bajo control ecográfico. En esta muestra de líquido amniótico hay células de origen fetal de las que se obtiene el DNA. En ocasiones puede ser necesario poner las células en cultivo para conseguir suficiente DNA que permita el estudio.

El procedimiento se realiza a partir de las 15 semanas y el riesgo de pérdida fetal es del 1%. Los resultados tardan 4-5 días (sólo si es necesario cultivo el resultado puede retrasarse 2-3 semanas).

La principal diferencia entre los dos procedimientos es la precocidad de la biopsia corial. Por otra parte hay que tener en cuenta que el factor VIII y IX aumentan sus niveles durante la gestación, por tanto hay casos en que a pesar de ser menos precoz, será más recomendable realizar una amniocentesis a las 15 semanas en que los niveles de factor ofrecerán más seguridad al procedimiento.

Cordocentesis

A través de una punción abdominal se llega hasta el cordón umbilical que se punciona, y se obtiene una muestra de sangre fetal. Puede realizarse la valoración de los niveles de factor de forma inmediata, pero es importante asegurar que no hay contaminación con sangre materna.

Se realiza a partir de las 18 semanas y el riesgo del procedimiento es del 2%.

En los tres procedimientos deben tomarse las precauciones necesarias para evitar complicaciones hemorrágicas. Se ha de cuantificar el factor para saber si es necesaria la administración de desmopresina antes de la prueba.

Test materno

El estudio molecular de las células fetales en sangre materna está todavía en desarrollo, pero probablemente el futuro camina en este sentido, para evitar procedimientos con riesgo de pérdida fetal.

Ante el diagnóstico de feto varón afecto quedan dos opciones:

- Continuar la gestación, y tomar las medidas adecuadas en el parto, para disminuir al máximo la probabilidad de complicaciones maternas o fetales.
- **Interrumpir la gestación.**

El procedimiento de interrupción generalmente se realiza mediante la dilatación y evacuación de la cavidad uterina a través de un legrado. Generalmente bajo anestesia general. En gestaciones avanzadas de más de 16 semanas, se procede a la inducción del parto, igual que en una gestación a término.

Las medidas a tomar para evitar complicaciones hemorrágicas son las mismas que en cualquier legrado, y en cualquier parto.

Es muy importante el apoyo y la ayuda psicológica en estas gestantes, sobre todo en casos en que la portadora tiene ya un hermano o un hijo afectado, por la situación de ambivalencia que comporta el interrumpir un feto afectado de la misma enfermedad que su hijo anterior.

3. GESTACIÓN

La mayoría de mujeres portadoras de hemofilia A tienen pocos problemas durante la gestación porque el factor VIII aumenta significativamente sus niveles durante la gestación. Por el contrario, el factor IX no cambia significativamente. Los niveles de factor deben ser testados en el 3º trimestre alrededor de las 28-35 semanas que es cuando alcanza su máximo nivel. Si los niveles son bajos, deben ser recomprobados antes del parto. Después del parto, los factores retornan a los niveles de base en 7-10 días, pero a veces ocurre antes. No obstante, los niveles deben ser monitorizados, especialmente en fechas próximas al parto para saber si requiere o no tratamiento profiláctico para prevenir el sangrado.

Si se realiza cualquier diagnóstico o tratamiento invasivo (amniocentesis, biopsia corial), deben medirse los niveles de factor antes del procedimiento. Un 50% (0,5U/mL) de factor se considera adecuado para un procedimiento quirúrgico o el parto. La desmopresina es el tratamiento de elección para la preparación para la amniocentesis y el parto. Sin embargo se ha de tener precauciones con el uso de la desmopresina durante la gestación porque es un vasoconstrictor y puede potencialmente causar contracciones uterinas con parto prematuro. Una vez se clampa el cordón umbilical, la desmopresina se puede utilizar si es necesario para prevenir la hemorragia postparto en portadoras de hemofilia A. Es también razonable usar desmopresina inmediatamente antes de la cesárea. Si se requiere terapia de sustitución, lo cual es inusual, es de elección el uso de factor VIII o IX recombinante. El concentrado de plasma puede transmitir el PB19, y por tanto no es recomendable.

4. PARTO

No hay razón para planear una cesárea sistemáticamente. De hecho, el parto vaginal es perfectamente aceptable en ausencia de otras complicaciones dado que el riesgo de hemorragia intracraneal es bajo. La cesárea sólo se considera actualmente por indicación obstétrica.

No obstante ante el diagnóstico confirmado de feto varón afecto, se recomienda un parto lo menos traumático posible, intentando evitar:

- Aplicación de vacuum o fórceps para el expulsivo.
- Electrodo fetal para la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal.
- Toma de microtoma de calota para estudio bioquímico fetal.
- Inyecciones intramusculares en el recién nacido.

Anestesia

No hay contraindicación para la anestesia epidural, si los niveles de factor son mínimamente seguros. La anestesia general no tiene ningún inconveniente en este tipo de pacientes con respecto a la población general.

5. CUIDADOS POSTPARTO

Los niveles de factor VIII y von Willebrand caen rápidamente después del parto. Si aparece una hemorragia postparto, puede usarse desmopresina. Si el sangrado es muy severo se administrará factor.

El riesgo de hemorragia postparto tanto inmediato como tardío en mujeres portadoras está aumentado con respecto a la población general. Para aquellas mujeres que requieren factor, se recomienda mantener los niveles de factor al 50% durante 3-4 días después de un parto vaginal, y 4-5 días

después de una cesárea. Se puede producir un sangrado tardío hasta 35 días postparto, por tanto las mujeres deben saberlo, y se debe realizar un seguimiento de estas puérperas, durante 1-2 meses.

Lactancia

La lactancia aumenta los niveles del factor VIII y von Willebrand, por tanto las mujeres que lactan están más protegidas del sangrado en las semanas que siguen al parto. La desmopresina y el ácido tranexámico no pasan la barrera de la leche, por tanto son seguros para el recién nacido.

Técnicas de Reproducción Asistida en mujeres portadoras de coagulopatías congénitas

Mónica Parriego¹ y Anna Veiga^{1,2}

¹Servicio de Medicina de la Reproducción. Institut Universitari Dexeus.

²Banco de líneas celulares. Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona.

Introducción

La técnica de Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) nació como una alternativa al diagnóstico prenatal y posterior interrupción de la gestación en caso de feto afecto, en parejas con elevado riesgo de transmisión de una enfermedad a su descendencia.

Esta tecnología, que resulta de la combinación de las técnicas de Fecundación in Vitro (FIV) y de genética molecular, permite la caracterización de embriones antes de que éstos sean transferidos a la futura madre. De esta manera, y con una fiabilidad superior al 95%, son seleccionados para su transferencia únicamente embriones no afectados de la patología analizada.

El primer embarazo concebido mediante DGP data del año 1990, cuando se determinó el sexo de una cohorte de embriones, seleccionándose únicamente embriones de sexo femenino, para evitar una concepción afectada de una enfermedad ligada al cromosoma X. Las mujeres portadoras de coagulopatías congénitas al tener un riesgo importante de transmisión de la enfermedad a sus futuros hijos, resultan un grupo candidato para beneficiarse de la técnica de DGP.

El proceso requiere que la pareja, aunque no presente problemas de infertilidad, se someta a un proceso de Fecundación in Vitro que permita la obtención de los embriones a analizar.

La Fecundación In Vitro

La Fecundación In Vitro es una técnica de reproducción asistida en la que se ponen en contacto ovocitos y espermatozoides en el laboratorio para obtener embriones que son posteriormente transferidos al útero de la futura madre. Para realizar este proceso son necesarias una serie de pruebas previas que permiten decidir el tratamiento más adecuado para cada pareja.

- **Estimulación ovárica**

Para conseguir que en un determinado ciclo mensual se produzcan múltiples ovocitos se administra a la mujer un tratamiento hormonal que estimula su función ovárica. Durante el tratamiento, se realiza un seguimiento del crecimiento de los folículos ováricos donde están contenidos los ovocitos mediante ecografías y analíticas de sangre periódicas que permiten conocer el momento apropiado para la obtención de los ovocitos y al mismo tiempo minimizar los efectos colaterales indeseados.

- **Punción folicular**

La obtención de los ovocitos se realiza mediante una punción ecográfica transvaginal bajo sedación, y debe realizarse justo antes de que se produzca la ovulación. El número de ovocitos que se obtienen en una punción folicular es muy variable (aproximadamente 10) y depende tanto de las características de cada paciente como del ciclo en concreto.

Para conseguir la fecundación existen dos opciones: la inseminación convencional que consiste en poner en contacto un purificado de espermatozoides con los ovocitos; o bien la microinyección espermática (ICSI), técnica mediante la que, con una micropipeta, se introduce un espermatozoide dentro de cada ovocito. La ICSI está principalmente indicada cuando hay un factor masculino, pero también en determinados casos de DGP con independencia de las características espermáticas. Así, la ICSI resulta un requerimiento, en aquellos casos de DGP que utilizan la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa – o PCR – para la detección de la enfermedad. El hecho de que un solo espermatozoide entre en contacto con el ovocito asegura que no haya contaminación con DNA exógeno procedente de algún otro espermatozoide durante el proceso diagnóstico.

- **Cultivo embrionario**

Al día siguiente de la inseminación de los ovocitos se evalúa la fecundación. Independientemente de la técnica que se haya utilizado, las tasas de fecundación que se consiguen están cerca del 70%. Los embriones se mantienen en cultivo en condiciones ambientales adecuadas hasta el momento de la transferencia. En los casos en que sea necesario realizar un diagnóstico genético de los embriones, en el tercer día de su desarrollo se lleva a cabo la biopsia.

- **Biopsia embrionaria**

La biopsia embrionaria es el proceso por el que se obtiene el material a analizar. Se realiza mediante técnicas de micromanipulación y consta de dos partes diferenciadas: la obertura de la zona pelúcida y la retirada del material celular. Para acceder a las células embrionarias a biopsiar, es necesario

realizar una abertura en la cubierta externa llamada zona pelúcida (ZP). Esta puede hacerse mecánicamente, por disolución química o mediante tecnología láser. Las tres metodologías funcionan, si bien las más utilizadas son las dos últimas. El láser ofrece la ventaja adicional de más rapidez durante el proceso y mayor precisión en la medida de la abertura.

Una vez realizada la abertura, mediante una micropipeta de aspiración se extrae una célula (o dos) del embrión. Gracias a que en este momento las células embrionarias son omnipotentes el embrión puede continuar su desarrollo sin que su viabilidad se vea comprometida.

Una vez se ha obtenido la célula embrionaria ésta queda lista para procesar el análisis. El embrión se mantiene en cultivo hasta conocer los resultados del diagnóstico. La operación se repite con todos los embriones de la pareja que haya disponibles.

Aunque es menos frecuente también es posible realizar el diagnóstico genético en los ovocitos, justo antes de que éstos sean microinyectados. Este proceso sólo es válido en casos en que la patología a evitar venga únicamente por vía materna, ya que lo que se analiza es el contenido genético del ovocito. De hecho lo que se analiza es el corpúsculo polar (CP), una estructura sin función biológica conocida que contiene la dotación genética complementaria al ovocito. La principal ventaja que aporta la biopsia de corpúsculo es que deja más tiempo para el análisis.

Figura 1: Biopsia embrionaria en el tercer día de desarrollo



- **Diagnóstico genético**

Hasta hace relativamente pocos años, para evitar la transmisión de la enfermedad a la descendencia se orientaba a las parejas que consultaban por hemofilia (y otras enfermedades ligadas al cromosoma X) a la realización de un ciclo de FIV-DGP con selección de embriones de sexo femenino. De esta manera únicamente nacerían niñas que nunca serían afectas de hemofilia, aunque la mitad serían portadoras asintomáticas como su madre. No obstante, la aplicación de esta metodología implica que los embriones de sexo masculino son automáticamente descartados, y no se tiene que olvidar que el 50% de éstos serían sanos. Para superar este problema, y a la vez detectar las niñas portadoras, recientemente se ha conseguido desarrollar otra aproximación diagnóstica más precisa, basada en la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Mediante la PCR actualmente es posible la detección directa de la mutación, y de esta manera no se descartan embriones sanos de sexo masculino, a la vez que permite distinguir entre embriones de sexo femenino libres y portadores de la enfermedad, permitiendo obviar el problema a las futuras generaciones.

Así pues, la selección del sexo embrionario para evitar la transmisión de enfermedades ligadas al cromosoma X ha perdido fuerza en los últimos años

a favor de la detección directa de la patología. Sin embargo, este abordaje no es siempre posible. Es necesario un estudio caso a caso, para cada enfermedad y para cada mutación para determinar su idoneidad.

En función de la estrategia diagnóstica que se sigue, el material biopsiado tendrá que tratarse de manera diferente. Para realizar un sexado embrionario, será necesario fijar la célula en un portaobjetos para quedarnos sólo con el núcleo y aplicarle sondas de DNA fluorescentes (FISH) homólogas a determinadas regiones de los cromosomas sexuales que nos permitirán detectar su presencia. A diferencia, cuando se quiere llevar a cabo un diagnóstico molecular mediante PCR tendremos que liberar la célula en una solución de lisis y realizar copias de la región que puede llevar la mutación para hacer la detección posterior.

- **Transferencia y congelación embrionaria**

Una vez se tiene el resultado del análisis genético, se procede a la transferencia de los embriones que han estado caracterizados como sanos o que tienen el sexo deseado. La transferencia de los embriones puede realizarse por la noche del mismo día que se han biopsiado los embriones (día +3), al día siguiente (día +4) o bien en el quinto día de desarrollo. El hecho de retrasar la transferencia hasta el día +5 permite dejar más tiempo disponible para el análisis, y al mismo tiempo realizar una mejor selección morfológica de los embriones a transferir. Así, el objetivo es transferir aquellos embriones que sean genéticamente normales y presenten la mejor morfología.

La ley establece que el número máximo de embriones que pueden transferirse sea de tres. Aun así, las gestaciones triples tienen muchos riesgos obstétricos y perinatales, de manera que en muy pocas ocasiones se aconseja la transferencia de tantos embriones. Normalmente se transfieren uno o dos, siempre teniendo en cuenta tanto la calidad de los embriones a transferir como los antecedentes de la pareja, que son los que finalmente toman esta decisión con la ayuda del clínico.

Si además de los embriones que se transfieren, hay otros que también han sido caracterizados como normales para la patología analizada y presentan buena morfología, éstos son congelados para un futuro. Tanto si la pareja consigue una gestación como si no, podrán transferirse posteriormente estos embriones sin necesidad de volver a someterse a una estimulación ovárica y una punción folicular. Sencillamente se hará una preparación farmacológica del endometrio, se descongelarán los embriones y serán transferidos.

- **Resultados y seguimiento del embarazo**

Después de 14 días de la extracción de los óvulos, ya se puede saber si ha habido gestación. El análisis de la hormona β -HCG en sangre indicará si ha habido implantación. Dos semanas más tarde, será necesario corroborarlo mediante una ecografía. Una vez conseguida la gestación, su seguimiento se llevará a cabo teniendo en cuenta las características de cada caso, como en cualquier otra gestación.

Teniendo en cuenta que la fiabilidad de la técnica de DGP está establecida en el 95% debido a que el análisis se realiza sobre una sola célula, se aconseja un diagnóstico prenatal que corrobore el resultado. Éste puede llevarse a cabo

por biopsia de corion que se realiza de manera precoz (semana 11 -12), si bien tiene asociado un riesgo superior de pérdida embrionaria. La amniocentesis suele realizarse entre la semana 16-18 de gestación y el riesgo de pérdida embrionaria está establecido cerca del 1 %.

El número de embriones disponibles es la variable que más influye en la probabilidad de conseguir una gestación, y ésta viene condicionada básicamente por la edad de la mujer, que determina su reserva ovárica. La tasa de embarazo que se obtiene después de un ciclo de FIV-DGP mediante PCR está cerca del 35-40%.

Aunque la técnica de DGP, y más concretamente el DGP mediante PCR, es la opción más solicitada por las parejas portadoras de enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X, no podemos olvidar que hay otras opciones reproductivas. La Fecundación In Vitro con ovocitos de donante, permite conseguir gestaciones libres de la patología que lleva la madre, ya que no contribuye al genoma del embrión. Por último, en estos casos, también existe la posibilidad de selección de sexo mediante sorting de espermatozoides. Esta opción consiste en realizar una inseminación artificial con un purificado de espermatozoides portadores del cromosoma X. Así, mediante selección, un 89% de los espermatozoides con los que se realiza la inseminación darían lugar a un embrión de sexo femenino en caso de fecundación. Esta técnica es más económica y menos invasiva que una FIV-DGP, pero tiene los inconvenientes de que la probabilidad de éxito es inferior (cerca del 15%) y también resulta inferior la fiabilidad diagnóstica (aproximadamente 75-85%).

Así, las técnicas de reproducción asistida ofrecen un amplio abanico de posibilidades reproductivas a las mujeres portadoras de coagulopatías congénitas que permiten conseguir una gestación libre de la patología. Es necesario individualizar las opciones para cada pareja para ofrecer las máximas posibilidades de éxito, utilizando el tratamiento más adecuado en cada caso.

Lo subjetivo en mujeres portadoras

Silvia Grases

Servicio de Psicología Clínica. Associació Catalana de l'Hemofília.

Introducción

Como se ha podido leer en los apartados anteriores, la hemofilia es una enfermedad cuya transmisión está ligada al cromosoma X. Por este motivo, las mujeres no resultan afectadas, pero sí pueden transmitir el gen y se las denomina portadoras.

Si bien muchas de las mujeres portadoras no suelen tener síntomas clínicos de hemofilia, a menudo la condición de portadora las enfrenta a diferentes sentimientos y pensamientos.

Las preguntas que se abren, los sentimientos que emergen, pueden ser cercanos entre mujeres portadoras, pero también toman matices propios en cada mujer. Es decir, la condición de portadora es un hecho físico pero el modo como es vivido y subjetivado es diferente en cada mujer. Esto es así porque la vivencia es modulada por las diferentes historias personales y las posiciones vitales.

Aprovechamos este capítulo para hacer una serie de reflexiones sobre estas vivencias particulares de cada mujer, a las que nos referiremos como su subjetividad; subjetividad que estará atravesada por cuestiones fundamentales relacionadas primero con la condición de portadora en sí

misma y, por otro lado, también con la construcción de su feminidad como es el caso, por ejemplo, de la decisión de tener un hijo.

Algunas de estas cuestiones también pueden ser de interés para mujeres afectadas de cualquier otro tipo de coagulopatía, como el von Willebrand e incluso para mujeres no portadoras pero que son pareja de un varón hemofílico.

La condición de portadora

Las mujeres saben de su condición de portadoras de hemofilia por una de dos vías posibles: bien porque había antecedentes en sus familias o bien porque han tenido un hijo hemofílico sin tener o saber de antecedentes familiares.

En el primer caso hay una historia y una manera de hacer familiar en relación a la hemofilia que precede a la mujer portadora en cuestión. Para cada familia y para cada persona la hemofilia tiene un peso específico y un significado particular. Si bien se dan experiencias comunes entre afectados, otras son distintas, y no sólo por el grado de gravedad, ni por el curso clínico que tiene la enfermedad en cada persona, sino por las diferentes interpretaciones que cada uno hace de las experiencias que le toca vivir. Esto hace que estas experiencias sean en el fondo particulares para cada persona, en tanto que se entienden en relación a su historia con la hemofilia, a sus propias circunstancias vitales y a la posición que cada una ha tomado ante todo ello.

Esta posición, que llamamos subjetiva, es clave. Determina que para algunas personas la vida gire entorno a la hemofilia incluso cuando las

manifestaciones clínicas no lo justifiquen y también que, para otras, aunque manifiesten una clínica recurrente, la vida no quede reducida a la enfermedad. La razón es precisamente la posibilidad de las personas de hacer interpretaciones diferentes de la hemofilia: la hemofilia puede ser entendida como un estigma, como una característica familiar, como una invalidez, como una originalidad, como un déficit, como una condición física, como una carga, como una injusticia, como un castigo ... Esta interpretación “traduce la posición subjetiva” de la persona ante la hemofilia y tiene efectos fundamentales. Marca la convivencia de cada persona con su realidad y tiene un papel clave en como orienta toda su vida.

Igual que “la hemofilia” tiene un significado para cada uno, también lo tiene el hecho de “ser portadora”. Cada mujer producirá en base a ello pensamientos y sentimientos particulares que pueden ir, por ejemplo, desde la culpa hasta la no implicación, pero siempre con las particularidades de cada historia y de cada mujer. Esto quiere decir que cualquier información sobre la hemofilia no se recibe sobre una hoja de papel en blanco, sino sobre un libro que ya contiene anotaciones, incluso con anterioridad a la propia escritura que inició el interesado, o la interesada en este caso. Es decir, hay un legado familiar porque cada uno llega al mundo precedido por una historia familiar, unas nominaciones y unas expectativas.

Esto es válido para cada una de las mujeres portadoras, tanto para las que han vivido desde la infancia en contacto con la hemofilia, como para aquellas otras que la descubrieron más recientemente al tener un hijo hemofílico, así como para las parejas de hombres hemofílicos. En este sentido, podemos decir que cada una lleva su libro, su historia. El encuentro con la hemofilia se

tendrá que escribir también en estas páginas y la forma como se haga vendrá, sin duda, determinada por como *la escritora* se sitúe en relación a sus páginas previas. Porque si bien es verdad que hay anotaciones previas, esto no quiere decir que ya esté todo escrito.

Clínica de portadoras y las soluciones particulares de las mujeres

Ser portadora quiere decir haber heredado el gen de la hemofilia, no padecerla físicamente, pero sí poder transmitir este gen a la descendencia. No obstante, si bien las portadoras no manifiestan la coagulopatía, algunas de ellas sí que sufren algunos síntomas. Los más comunes son sangrados que se alargan más de lo normal y muchos toman regular protagonismo con las menstruaciones.

Muchas veces las mujeres afrontan solas las problemáticas físicas que se derivan, en ocasiones, del hecho de ser portadora. Las razones tienen que ver, con frecuencia, con la constatación de la ineficacia de las soluciones estandarizadas, que en el caso de las mujeres, se muestra con más evidencia. La clínica de portadoras tiene que ser necesariamente una clínica que tenga especialmente en cuenta la singularidad. Por ello mayoritariamente las mujeres suelen encontrar ellas mismas sus soluciones. Una buena opción que ayuda a alejar el sentimiento de soledad es participar en los grupos de ayuda mutua que ofrecen algunas asociaciones de hemofilia. Compartir en grupo los problemas y soluciones permite reconocer el mérito de las opciones que cada una ha encontrado y otras mujeres pueden encontrar las suyas a partir de escuchar otros testimonios o ejemplos.

Sea como sea, el hecho es que la condición de portadora se entrelaza sutilmente con la feminidad. En tanto que incide en las menstruaciones, en la decisión de si tener un hijo, de cómo tenerlo, es evidente que toca al hecho mismo de ser mujer, a como cada mujer entiende y construye su feminidad incluyendo necesariamente la condición de la hemofilia.

La decisión de tener un hijo y el asesoramiento genético

En relación a la transmisión de la hemofilia, la condición de portadora quiere decir precisamente esto, portar un gen que se puede transmitir a la descendencia. Esto hace que para muchas mujeres todo lo que envuelve el deseo y la decisión de tener un hijo vaya necesariamente ligado a la cuestión de la hemofilia. Las expectativas que cada mujer tiene en relación a la maternidad, si quiere tener hijos, como fantasea el hecho de ser madre, como se imagina el hijo en cuestión,... no pueden obviar la realidad de la hemofilia y de su posibilidad de transmisión.

“¿Quiero tener un hijo.... hemofílico? ¿Quiero correr el riesgo de transmitir la hemofilia a mi hijo? ¿Quiero asumir la responsabilidad de un hijo con hemofilia? ¿Qué quiere mi pareja? ¿Quiero utilizar las técnicas de reproducción asistida para evitar tener un hijo hemofílico? ¿Qué pensará mi familia de la decisión que tome? ¿Lo entenderán? ¿Qué puede pensar mi padre o mi marido o mi hijo mayor, hemofílicos, si quiero evitar tener un hijo hemofílico, si no deseo un hijo *hemofílico como ellos*? ¿Quiero renunciar a la posibilidad de tener un niño y optar por una niña, para asegurarme que no sufrirá la hemofilia? ¿Y si la niña es portadora? ¿Cómo me sentiré si me encuentro ante la decisión de interrumpir un embarazo? ...” Estas preguntas

y muchas otras son las que se hacen algunas mujeres portadoras que quieren tener un hijo y que se plantean diferentes opciones posibles para dar salida a este deseo.

¿Cuál es la buena solución? ¿Existe una respuesta correcta? No existe, porque no hay una respuesta estándar válida para todo el mundo; lo que sí hay son respuestas particulares. Son necesariamente particulares porque están ligadas a la historia subjetiva de cada uno, por lo tanto, a su vivencia de la hemofilia, a su legado familiar, a la posición que ha tomado ante ella. Por eso, la decisión a la que puede llegar una persona no será necesariamente la buena respuesta para otra.

Cuando se puede poner fin a la transmisión genética de la hemofilia es importante plantearse la cuestión para llegar a una decisión responsable; responsable en tanto que no se desentiende de las marcas de la propia historia sino que las asume en la decisión que se toma. Esto implica encarar las renuncias que la decisión puede comportar. Por ejemplo, en el caso de una mujer portadora de hemofilia, se puede renunciar a tener hijos varones para evitar la transmisión de la hemofilia. Ahora bien, tener un hijo varón podría ser un deseo muy anhelado y, en consecuencia, se trataría de una dura renuncia. La concepción natural no asegura esta posibilidad, pero tampoco la niega de entrada, mientras que tomar la decisión de no tener un hijo varón significa aceptar una renuncia explícita que no todas las personas quieren o pueden asumir. Y tampoco la ciencia puede decir qué es lo que, subjetivamente, es mejor para cada persona y cada pareja.

A pesar de esto, a veces decisiones tan importantes y personales se dejan en manos de otros, por ejemplo de los profesionales sanitarios, porque se quiere confiar en que alguien sí tendrá “la” respuesta. Pero, sobre todo, para huir de la responsabilidad de tomar una decisión que sólo corresponde a uno mismo. En ocasiones, se quiere evitar así que se desvele una diferencia de opiniones en la pareja, delegando en otro el tomar la decisión de lo que se ha de hacer.

En ciertos temas, como el que nos ocupa, no existen decisiones correctas o incorrectas, porque no existe un bien en mayúsculas, un bien absoluto, es decir, algo que sea un bien para todo el mundo. Lo que es bueno para una persona, no necesariamente lo es para otra, porque esto dependerá de la particularidad y de las circunstancias de cada uno.

Pero si bien no existen decisiones correctas o incorrectas, sí existen decisiones responsables o no. Una decisión responsable es aquella que se toma tras un esfuerzo de reflexión y que se asume con todas sus consecuencias. Cuando se actúa sin pensar, después se pueden dar situaciones realmente difíciles y duras, como pueden ser plantearse una interrupción del embarazo, sufrir el retorno de la culpa por la transmisión de la hemofilia o de la condición de portadora, etc.

Al mismo tiempo, ponerse en manos de la ciencia, por ejemplo para seguir un proceso de fecundación “in vitro”, sin antes haber reflexionado sobre ello y tomado la responsabilidad de esta decisión, no produce ningún alivio sino por el contrario, malestar. Este malestar es fruto de aceptar situarse como objeto, de tomar una posición pasiva que conduce a sentirse ajeno a todo el

proceso. Entonces, las preguntas que no se hicieron antes retornaran después. Este retorno es el que se vive como malestar.

En definitiva, cada mujer portadora y su pareja han de situarse ante una realidad y aunque no hay una solución para todos igual, sí es posible que cada uno encuentre su solución particular fruto de un proceso de reflexión y asumiendo la responsabilidad que eso conlleva.

Los estudios genéticos familiares y los tiempos subjetivos

Las hijas de una mujer portadora tienen una probabilidad del 50% de serlo también. Médicamente, el estudio puede realizarse en cualquier momento y sería recomendable tenerlo antes de la pubertad o de una intervención.

Sin embargo, muchos padres y, especialmente madres, prefieren esperar a realizar este estudio. Esto es así porque existen tiempos subjetivos, es decir, tiempos de elaboración particulares para cada persona. Hay informaciones que uno prefiere no tener que enfrentar, especialmente cuando aún se está haciendo cargo de asumir la hemofilia en un hijo varón. Hay también un tiempo de elaboración de la propia condición de portadora, en el que cada mujer ha de poder dar alguna resolución a sus propias dificultades antes de sentirse en condiciones de abordar la posibilidad de que su hija tenga también que enfrentarse a esta cuestión. Por otra parte, hay que diferenciar entre un tiempo que sirve a la elaboración y una posición rígida de no querer saber nada de eso.

Es muy importante que toda mujer portadora, al conocer su condición, pueda disponer de información clara y adecuada a su caso particular. Sobre la base de esta información, cada mujer tiene el derecho y la responsabilidad de valorar las diferentes posibilidades clínicas que están a su alcance y tomar sus propias decisiones. Esperamos que este libro pueda ser un instrumento útil.

