

TROMBOFILIAS: CONDICIONES EMERGENTES DE IMPACTO REPRODUCTIVO

DR. RODRIGO SÁEZ A.
DR. ANDRÉS PONS G.
CENTRO ESPECIALIZADO DE VIGILANCIA MATERNO-FETAL.
UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL.
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.

DR. ALFREDO M. GERMAIN A.
CENTRO ESPECIALIZADO DE VIGILANCIA MATERNO-FETAL.
UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL.
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
CENTRO DE ESTUDIOS EN TROMBOSIS Y HEMOSTASIA.
CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

La intención de esta publicación ha sido revisar la relación existente entre las condiciones pro-trombóticas conocidas como trombofilias y algunas de las patologías más severas que pueden ocurrir durante la gestación. El embarazo puede ser considerado como un examen para evaluar la capacidad funcional de todos los órganos y sistemas. Las trombofilias pueden afectar desde la implantación, formación y funcionamiento de la placenta, manifestándose como abortos a repetición, cuadros hipertensivos severos, restricción de crecimiento y hasta la muerte fetal. Estas enfermedades, al estar relacionadas a trombofilias, abren una ventana a la posibilidad de establecer nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

SUMMARY

Our aim is to review the association between a group of pro-thrombotic conditions called thrombophilias and some of the most aggressive pathologies of the pregnancy. The gestation can be considered as a stress-test for the whole body.

Thrombophilias could compromise the implantation, the development and function of the placenta, and produce

recurrent miscarriages, severe hypertension, fetal growth restriction and fetal demise. This association opens new opportunities for prevention and treatment during pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El aborto recurrente, la preeclampsia, restricción de crecimiento fetal (RCF), desprendimiento de placenta y óbito fetal constituyen las principales causas de morbi-mortalidad perinatal, a pesar de que en su conjunto no afectan a más del 0.5 a 3% de la población gestante (1). Estas patologías se asocian a cambios estructurales y fenómenos trombóticos de los vasos útero-placentarios y la circulación intervillosa, los cuales originan una inadecuada perfusión placentaria. El estudio histológico placentario revela la presencia de depósitos de fibrina, trombolisis y cambios en el endotelio y trofoblasto asociados a hipoxia (2-4). Se ha encontrado una elevada prevalencia de trombofilias en mujeres con estas complicaciones, lo cual sumado a su mecanismo patogénico y al de estas condiciones, sugieren una relación de causa-efecto (2,5,6-8). Comúnmente estas pacientes son catalogadas como portadoras de una "mala historia obstétrica". Este apelativo no aporta información sobre cuál es la causa de estas patologías y en su reemplazo se ha propuesto denominarlo como Síndrome de Falla Reproductiva de Origen Isquémico (SFROI) (1). El concepto de síndrome se utiliza para referirse

ARTÍCULO RECIBIDO: 17-08-07
ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 20-09-07

KEYWORDS: THROMBOPHILIA, RECURRENT MISCARRIAGE, PREECLAMPSIA, STILLBIRTH, FETAL GROWTH RESTRICTION

a un determinado síntoma o signo que puede ser la expresión de múltiples etiologías, en este caso ocurre en forma inversa ya que una misma causa, la isquemia, puede manifestarse de diversas maneras según la severidad de la noxa, el momento en que afecta y el grado de adaptación de la tríada madre-placenta-conceptus, de tal forma que agrupa las condiciones clínicas según su etiología.

La placenta no es simplemente una barrera entre la madre y el feto, es un órgano funcional, cuyo adecuado desarrollo guarda relación con el éxito del embarazo (9). El tejido trofoblástico es una especie de bitácora de la gestación, que en la gran mayoría de los casos es capaz de aportar información sobre el cuándo y cómo sucedieron las complicaciones.

En el embarazo ocurren importantes cambios de la hemostasia: aumento de factores de la coagulación, disminución de anticoagulantes naturales y de la fibrinólisis, que contribuyen a generar un estado de hipercoagulabilidad. Es así como la gestación constituye un momento vulnerable para que se manifiesten una serie de condiciones conocidas como trombofilias, definidas como desórdenes hemostáticos que favorecen la aparición de trombosis (5,10). Más que enfermedades, en su conjunto deben ser consideradas como factores de riesgo. Las podemos clasificar en congénitas y adquiridas. Dentro de las hereditarias o congénitas mencionaremos al Factor V de Leiden (FVL), la Mutación del gen de la Protrombina (PTm), la mutación de la 5,10 Metil Tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), los déficit de Proteína C (PC), Proteína S (PS) y Proteína Z (PZ), el déficit de Antitrombina III (ATIII) y del factor XII, el polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), el polimorfismo I/D de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y el síndrome de plaquetas pegajosas. Las trombofilias adquiridas incluyen la hiperhomocisteinemia (Hhcy) y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) (Tabla 1).

La gestación constituye una prueba que evalúa la reserva funcional en la mayoría de los órganos y sistemas maternos (11,12). La hemostasia alterada puede generar complicaciones trombóticas en la placenta, que pueden explicar cerca del 50% de las FROI (1).

Nuestra intención es realizar una revisión actualizada sobre la relación de las trombofilias genéticas con las patologías que componen el síndrome de FROI.

ABORTO RECURRENTE (AR)

El trofoblasto expresa constitutivamente una serie de proteínas de la coagulación como el factor Tisular y el sistema de la proteína C que juegan un rol fundamental en la proliferación trofoblástica (13,14). Se postula que al interferir con el normal funcionamiento de estas proteínas, las pacientes portadoras de trombofilias, puedan verse afectadas en las primeras semanas de la gestación. Además, las trombofilias pueden generar microtrombosis en el sitio de implantación y disminuir la perfusión en el espacio intervelloso y así producir pérdida de la gestación (14).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS TROMBOFILIAS

Trombofilias hereditarias

- Factor V Leiden (FVL)
- Mutación del gen de la Protrombina (PTm)
- Mutación de la 5,10 Metil Tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
- Déficit de Proteína C (PC)
- Déficit de Proteína S (PS)
- Déficit de Proteína Z (PZ)
- Déficit de Antitrombina III (ATIII)
- Polimorfismo del inhibidor del activador del Plasminógeno (PAI)
- Déficit del factor XII
- Polimorfismo I/D de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)
- Síndrome de plaqueta pegajosa

Trombofilias adquiridas

- Hiperhomocisteinemia (Hhcy)
- Síndrome Anticuerpos antifosfolípidos (SAAF)

El aborto recurrente (≥ 2 abortos) afecta al 3-5% de las mujeres y el aborto habitual (≥ 3) al 1-2% (7,15-19). La literatura anglo-sajona sólo utiliza el término aborto recurrente para lo que nosotros conocemos como aborto habitual. Existe cada vez mayor consenso de que las parejas debieran ser estudiadas después del segundo aborto, por lo cual utilizaremos sólo el concepto de AR (18,20). Tradicionalmente se asume que en el 40 a 50% de las parejas no se encuentran causas que lo expliquen (18). Sin embargo, hay grupos especializados en el diagnóstico y manejo de desórdenes de la hemostasia que consideran que en la gran mayoría de los casos se puede determinar la etiología. Según ellos, el 55 a 62% se produce por defectos de las plaquetas y proteínas de la coagulación, los restantes casos obedecen a alteraciones anatómicas, endocrinológicas, metabólicas y a anomalías cromosómicas y sólo el 6% queda sin explicación (15).

Los desórdenes de la coagulación pueden manifestarse de dos formas: hemorragias o trombosis. Las causas hemorrágicas: deficiencias de factores de coagulación: XIII, X, VII, V, II, Síndrome de Von Willebrand, portación de hemofilia y disfibrirogenemias; rara vez pueden explicar los casos de aborto recurrente (15,21-25). Los defectos trombóticos son más frecuentes y se caracterizan por aparición de trombos en los vasos placentarios, territorios venosos y/o arteriales en formación, impidiendo una buena nutrición y viabilidad fetal. La asociación de trombofilia con aborto recurrente fue establecida para el SAAF hace más de 20 años (26). Las condiciones hereditarias asociadas a aborto recurrente se empezaron a conocer hace alrededor de 10 años y prácticamente en todas

ellas se ha encontrado alguna relación con AR. Es altamente probable que a medida que se sigan descubriendo y estudiando nuevos defectos y mutaciones procoagulantes se van a establecer relaciones entre ellos, las trombosis placentarias y la falla reproductiva.

Existe abundante evidencia que establece una fuerte relación entre factor V Leiden (FVL) y aborto recurrente inexplicado, con un riesgo relativo (RR) de 2 a 5 (2,5,6-8,27). Las mujeres homocigotas tienen el doble de riesgo. En un meta-análisis se encontró que el FVL se asocia a RR de 2 con aborto recurrente menor de 13 semanas, RR de 7.8 para pérdida fetal recurrente mayor a 13 semanas y de 3.26 para pérdida fetal tardía no recurrente (28). La resistencia a la proteína C Activada (RPCA), no secundaria a FVL, corresponde al 5% de los casos de ella. Uno de los mayores estudios publicados no encontró relación con el FVL, pero sí con RPCA (29). Un meta-análisis concluyó que tiene un RR de 3.48 para AR de primer trimestre (28).

La mutación del gen de la protrombina (G20210A) está presente en el 4 a 9% de los casos de aborto recurrente, con un RR de 2 a 9 (2,5-8,27,30). También hay estudios que no le encuentran relación con pérdida fetal (31,33). Un meta-análisis la asocia con un RR de 2-3 (28).

Las deficiencias de proteínas C (PC), S (PS) y ATIII son infrecuentes. El déficit de PC se ha asociado al doble de riesgo de pérdida gestacional precoz y tardía, la deficiencia de ATIII tiene el doble de incremento de aborto precoz recurrente y de 5 veces de óbito fetal (14,34). En un meta-análisis el déficit de PS confirmó un aumento de 15 veces del riesgo de sufrir aborto recurrente, y 7 veces mayor riesgo de pérdida

después de las 22 semanas, no recurrente. El mismo estudio informa que el déficit de PC y de ATIII, no se asociaron en forma significativa con pérdida fetal (28).

Sólo los casos homocigotos de la mutación del gen de la MTHFR (C677T) se han correlacionado con vasculopatía placentaria y pérdida de la gestación (2,5,6,37,39-41). Sin embargo, algunos meta-análisis no han encontrado relación significativa con pérdida gestacional recurrente precoz ni tardía (28,37).

Existe un amplio grupo emergente de trombofilias congénitas asociadas a alto riesgo de trombosis placentaria y aborto recurrente. Un estudio reportó defectos de la fibrinólisis en el 43% de AR precoz, principalmente el polimorfismo 4G/4G de la región promotora del gen del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) (42). Otros proponen que se deberían evaluar en conjunto los polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y PAI-1, al encontrar correlación sinérgica con riesgo de aborto (43). Otro grupo encontró en el 25.5% de pacientes con AR idiopático niveles significativamente mayores de factor VIII (44). En 15 mujeres con disfibrinogenemias, el 39% de sus embarazos terminaron en aborto y el 9% en óbitos (45). Varios autores han descrito la relación entre AR de primer trimestre inexplicado y el déficit de factor XII, incluso como capaz de predecir recurrencia hasta en el 80% de las afectadas (42,46,47). Otras publicaciones describen el síndrome de plaqueta pegajosa en el 20% aborto recurrente idiopático (15), y mayor prevalencia de déficit de PZ en mujeres con un primer episodio de aborto entre las 10 a 15 semanas (48,49).

Respecto al momento del embarazo en que ocurren los abortos en las

TABLA 2. RELACIÓN ENTRE TROMBOFILIAS Y ABORTO RECURRENTE

TROMBOFILIA	Prevalencia en mujeres con pérdidas del embarazo	Prevalencia en controles	RR (IC 95%): riesgo aborto recurrente
Factor V Leiden	8-32%	1-10%	2-5
Resistencia PCA	9-38%	0-3%	3-4
Mutación protrombina	4-13%	1-3%	2-9
Déficit antitrombina III	0-2%	0-1.4%	2-5
Déficit de proteína C	6%	0-2,5%	2-3
Déficit de proteína S	5-8%	0-0.2%	3-40
Hiperhomocisteinemia	17-27%	5-16%	3-7
Trombofilias combinadas	8-25%	1-5%	5-14

RR= Riesgo Relativo
IC= Intervalo de confianza

pacientes con trombofilias, parece existir relativo consenso de que se asocian a mayor riesgo de pérdida gestacional en todos los trimestres, pero la correlación es más poderosa con aquellas que ocurren en el 2º y 3º (2,5,6,50,51). Recientemente se ha publicado que el 10% de los casos de primer aborto después de las 10 semanas puede tener asociación con presencia de trombofilias (51).

Las mujeres con defectos combinados tienen las mayores tasas de aborto recurrente, con un aumento del riesgo de 9 a 12 veces, comparado con 2 a 4 veces en los casos de defectos únicos (49,52,53). En mujeres con historia de AR, se puede encontrar tres o más mutaciones hasta en el 68% (54).

Clásicamente las pacientes con AR tienen una probabilidad de un 60 a 70% de lograr un embarazo a término sólo con apoyo y un buen control. Sin embargo aquellas con trombofilias tienen menor probabilidad de lograr un recién nacido vivo respecto de las no portadoras (37.5% versus 69.5%) (55). El manejo con anticoagulantes mejora significativamente el pronóstico del embarazo (2,5-7,14,56-58). Incluso después de haber pasado el período en el cual normalmente ocurrían las pérdidas, no se debe suspender el tratamiento debido a la elevada frecuencia de otras complicaciones gestacionales asociadas, como veremos a continuación (59,60).

PRECLAMPSIA

La preeclampsia es una condición única de la especie humana, que afecta al 5-7% de las gestaciones, caracterizada por hipertensión arterial después de las 20 semanas asociada a proteinuria significativa. Tiene un enorme impacto en la morbi-mortalidad perinatal y materna. Su etiología es aún poco comprendida, y al no tener tratamiento etiológico, su manejo consiste en la interrupción del embarazo (61).

En la última década ha habido mucho interés en la posible rol de las trombofilias como factor de riesgo de preeclampsia. La placentación anormal, caracterizada por invasión endovascular deficiente asociada a una pobre remodelación de las arterias espiraladas por parte del trofoblasto, suele ser considerada como la causa que inicia este síndrome (61,62).

Virchow describió la tríada que favorece la ocurrencia de trombosis intravasculares: en las vellosidades el flujo es lento (estasia), el daño endotelial ha sido documentado en los vasos deciduales/útero-placentarios de pacientes con preeclampsia y la hipercoagulabilidad también está presente en la gestación (62). La portación de una trombofilia supone un impacto adicional que produce un desbalance hacia un estado procoagulante que se hace manifiesto en lugares de daño endotelial dentro de la circulación útero-placentaria. La formación de trombos a este nivel lleva a un feed-back positivo en el cual falla la perfusión, se produce mayor isquemia y daño oxidativo incrementando la disfunción endotelial y finalmente extendiendo la progresión de la trombosis. Es posible que las trombofilias no sólo contribuyan a la aparición de la

preeclampsia, sino que también favorezcan el desarrollo de cuadros más severos de la misma. Los estudios histopatológicos demuestran el rol de la trombosis en la patogenia de la preeclampsia, manifestándose como necrosis fibrinoide, aterosclerosis aguda, inflamación, depósitos de fibrina perivillosarios, nudos sinciciales, trombos murales e infartos en el piso placentario (3,4,9,63,64).

En 1995 se publica por primera vez la asociación entre trombofilias y preeclampsia severa (PES). El grupo de estudio tuvo mayor prevalencia de déficit de PS, RPCA, hiperhomocisteinemia y de anticuerpos anticardiolipinas (65). Hallazgos similares fueron también reportados por otros investigadores (66,67). Un interesante estudio reporta sobre mujeres con síndrome de falla reproductiva de origen isquémico, 30% de las cuales tuvieron PES. El 52.9% de ellas fue portadora de una trombofilia hereditaria, respecto de 17.3% en el grupo control (68). Una publicación reciente demostró de que no sólo existe una relación entre preeclampsia y trombofilia (RR 4.9), sino que además una mayor severidad de presentación: falla renal aguda (RR 1.8), coagulación intravascular diseminada (RR 2.7), desprendimiento de placenta (RR 2.6) y mortalidad perinatal (RR 1.7), al ser comparadas con preeclámpticas no trombofílicas (69). Además, estas pacientes presentan una alta tasa de recurrencia (52-88%) de Preeclampsia severa o Síndrome de HELLP (61,62,70).

En los diversos estudios de pacientes con PES se ha descrito la presencia de todos los tipos de trombofilias: RPCA (71), el FVL y la mutación de la MTHFR (68,72,73), PTm (74), deficiencia de PS (65,68) y polimorfismo de PAI-1 (75).

La relación entre trombofilias y preeclampsia moderada, de aparición más tardía o hipertensión gestacional es menos clara (70,76-79). Un reciente meta-análisis con 7.522 pacientes demuestra que las portadoras de FVL el RR para cualquier tipo de preeclampsia fue de 1.81, para los casos severos el RR fue de 2.24. En los casos homocigotos para el polimorfismo de la MTHFR, el RR para preeclampsia severa fue de 1.38. La mutación de la protrombina se relacionó con un RR de 1.37 para cualquier preeclampsia y de 1.98 para los cuadros severos (80).

La controversia entre las diferentes publicaciones obedece al carácter heterogéneo que tiene la preeclampsia, las definiciones variables de esta patología, la severidad de los casos evaluados, a cuáles trombofilias fueron investigadas, a la diversidad de etnias estudiadas con distintas prevalencia de esta patología. Además las investigaciones se han centrado en la búsqueda de sólo algunas trombofilias, olvidando el espectro creciente de éstas o la presencia de más de una. Incluso, la gran mayoría de los reportes en los cuales no se encuentra correlación entre preeclampsia y trombofilias corresponden a inclusión de casos del tercer trimestre, que corresponden a hipertensión gestacional, preeclampsia moderada o a razas con baja incidencia de trombofilias como los asiáticos o los africanos (81-83).

En resumen, las trombofilias estarían más fuertemente asociadas a los

casos más severos, precoces y recurrentes de preeclampsia. Si se estudian poblaciones con menor prevalencia de esta patología, o casos tardíos y moderados, es probable que la asociación desaparezca.

RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL (RCF)

Las publicaciones difieren en las definiciones de la RCF como crecimiento fetal bajo el percentil 10 ó 5 ó 3 para las curvas de población local. Por lo mismo se han informado diversas prevalencias de las trombofilias en este grupo de pacientes. El pronóstico fetal es peor a medida que la RCF es diagnosticada a menor edad gestacional (84,85). La combinación de prematuridad extrema y bajo peso de nacimiento trae consigo un elevado riesgo de secuelas a largo plazo (86).

Uno de los primeros estudios refirió una elevada prevalencia de déficit de PS y FVL en pacientes con antecedentes de RCF, respecto a controles sanos (87). En pacientes con RCF severo (Percentil menor a 3), entre las 22 a 26 semanas, se encontró una prevalencia de cerca de 70% de trombofilias genéticas (RR 4.5). En especial hubo una significativa mayor presencia de FVL, PTm y déficit de PS (88). Otro autor encontró que para PTm el RR es de 5.7 y para déficit de PS es 10.2 (89).

Una revisión sistemática informó que la portación de FVL implica un RR de RCF de 2.7 y para PTm un RR de 2.5. Sin embargo, en RCF severo (< percentil 5) el RR fue 2 veces mayor al compararla con percentil <10: FVL RR 4.7 y PTm RR 4.3 (90). Otros estudios han encontrado fuerte relación con PTm (91) y déficit de PZ (49,92).

Algunos autores no han encontrado mayor prevalencia de trombofilias en pacientes con antecedentes de RCF, pero han usado percentiles < 10 para definir los casos (93).

En resumen, al igual que lo que ocurre con la preeclampsia, la relación de la portación de trombofilias con RCF, parece estar concentrada en los casos severos y precoces.

DESPRENDIMIENTO DE PLACENTA (DP)

Las trombosis vasculares que ocurren en la interfase útero-placentaria pueden iniciar una separación prematura de la placenta. Esta grave complicación puede acompañarse de riesgo vital materno y fetal. Un estudio reporta por primera vez que pacientes con desprendimiento de placenta eran portadoras de una RPCA (Resistencia de Proteína C activada), 30% de las cuales eran secundarias a la presencia de FVL. El 15% del grupo de estudio tenía el antecedente de haber sufrido el mismo problema en gestaciones previas y el 40% terminó en un óbito fetal (94). También se ha descrito asociación con FVL y PTm con riesgos aumentados 6 a 12 veces. Incluso se ha informado que se puede encontrar alguna trombofilia hasta en el 50-70% de las pacientes con DP graves, que necesitan interrupción inmediata por riesgo fetal (74,91,95). Un autor encontró que 29% de pacientes con desprendi-

miento era portadora de déficit de PS (87).

Es difícil establecer la relación directa entre trombofilias y desprendimiento de placenta ya que existe un pobre reporte de este problema y al hecho de que se asocia a una serie de factores confundentes como la HTA y el tabaquismo.

MUERTE FETAL IN UTERO (FMIU)

La ocurrencia, dentro de un embarazo normal, de una muerte fetal in útero es una experiencia devastadora para los padres y continúa siendo una de las peores pesadillas para quienes se dedican a la medicina materno-fetal. Se define según la OMS como aquella que ocurre después de las 20 semanas (96) y se presenta en el 0.3 a 0.5% de las gestaciones en los países desarrollados, lo cual también concuerda con las cifras de nuestro país (Pons AJ, datos por publicar). Varias son las causas que explican este fenómeno, dentro de las cuales se encuentran las anomalías congénitas, hidrops fetal, síndrome hipertensivo severo, diabetes mellitus, infección intrauterina y otras de menor incidencia. En muchos casos de FMIU se detectan alteraciones placentarias secundarias a hipercoagulabilidad: infartos, trombosis y obliteración de vasos placentarios. En la última década se ha reportado una asociación entre muerte fetal inexplicada con trombofilias (97). Un estudio informó que la portación de PTm o FVL confirió un RR de 3.3 respecto al grupo control. Mutación de la MTHFR no implicó riesgo incrementado de FMIU. Las muertes fetales en promedio ocurrieron a las 26 semanas. La revisión de las placentas reveló sólo 24% de placentas normales y 76% con hallazgos como los ya descritos. En el 75% de las pacientes con FMIU sin trombofilias la placenta fue normal.

El estudio EPCOT (European Prospective Cohort in Thrombophilia) evaluó el riesgo de pérdida gestacional en una cohorte de 571 portadoras de trombofilias hereditarias, determinó un RR de 3.6 para óbito fetal y de 1.3 para aborto. También concluyó que el mayor riesgo de muerte fetal proviene de la combinación de más de una trombofilia (52). El mismo grupo siguió en forma prospectiva a la cohorte de portadoras de trombofilias que no tenían historia de pérdida fetal previa y que no recibieron tromboprolifaxis durante sus embarazos siguientes. Nuevamente encontraron un mayor riesgo de FMIU, con un RR de 1.4, que no alcanzó significancia estadística sólo por el escaso número de pacientes evaluadas. Las diferentes trombofilias estudiadas tuvieron comportamiento de riesgo similar. El escaso número que recibió anticoagulación, sólo alcanzó a demostrar una tendencia a mejor pronóstico (98).

Un estudio de 232 mujeres con antecedentes de al menos un óbito fetal inexplicado, encontró que la portación de una trombofilia genética o adquirida tenía una asociación con muerte fetal tardía (RR 5.5). Los defectos más frecuentes fueron la RPCA, FVL, déficit de PS, Hhcy y el SAAF (99). Otra publicación se refiere a la relación de las muertes fetales inexplicadas de tercer trimestre, donde las trombofilias hereditarias, particularmente PTm y déficit de PS, determinaron un RR de 2.8 (100).

Se ha descrito un déficit de la PZ en el 50% de las pacientes que sufrieron un FMIU. El estudio histológico reveló lesiones vasculares en el 50% de las pacientes con déficit de PZ (92). Un meta-análisis concluye que en las pacientes afectadas por pérdidas tardías, se asocian con FVL, PTm y déficit de PS (28). Un estudio español encontró un 54% de prevalencia de trombofilias hereditarias en casos de muerte fetal tardía inexplicada (RR 6.3) (53), concordando con otros autores (100). La presencia de más de un defecto tuvo un riesgo relativo de 12, similar al 14 del estudio EPCOT (52).

CONCLUSIONES

No cabe duda de que el descubrimiento progresivo de este grupo de condiciones pro-trombóticas ha ido abriendo puertas al entendimiento de las causas de varias complicaciones del embarazo. El factor común de ellas es la presencia de isquemia secundaria a trombosis intraplacentaria. Si bien la relación es aceptada en los casos inexplicados de aborto recurrente y feto muerto in útero, la información es aún confunde respecto a preeclampsia y RCF, debido a la inclusión de grupos de estudio heterogéneos. Es altamente probable que las trombofilias tengan una importante contribución en los casos más severos y de origen precoz de estas patologías. Respecto al desprendimiento de placenta la información es escasa, pero tiene alto sentido su relación fisiopatológica con los hallazgos en análisis histopatológicos placentarios. La información sobre el manejo de estas pacientes no es muy abundante y se le critica la carencia de evidencia proveniente de estudios randomizados, pero es discutible éticamente randomizar a pacientes con patologías gestacionales tan severas, en las cuales existe evidencia que el grupo placebo tiene una enorme probabilidad de un nuevo fracaso, no así el grupo tratado con anticoagulantes.

Lo que consideramos fundamental, eso sí, es el manejo especializado de las gestaciones afectadas por estos factores de riesgo. El seguimiento de estos casos debe ser frecuente y acucioso.

Una característica importante es que en este grupo de pacientes es común descubrir que en multiparas existen antecedentes de complicaciones gestacionales asociadas como las que ya hemos revisado. Esto trae implícito que el patrón de comportamiento de las pacientes portadoras de trombofilias no es específico o rígido sino más bien variable.

BIBLIOGRAFÍA

1. GERMAIN AM, REYES MS, SANCHEZ M, VALDEZ G. Falla reproductiva de origen isquémico. ¿Un nuevo síndrome en obstetricia? Selección de temas en obstetricia. 1a edición 2005.
2. LOCKWOOD CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-341.
3. KINGDOM JC, KAUFMANN P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18:613-621.

4. MANY A, SCHREIBER L, ROSNER S, LESSING JB, ELEDOR A, KUPFERMINEC MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98:1041-1044.
5. PAIDAS MJ, KU DW, LANGHOFF-ROOS J, ARKEL YS. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol* 2005;29:150-163.
6. KUJOVICH JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412-424.
7. BRENNER B, KUPFERMINEC MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:427-439.
8. KUPFERMINEC MJ, ELDOR A. Inherited Thrombophilia and gestational vascular complications. *Semin Thromb Hemos* 2003;29:185-193.
9. KINGDOM J, HUPPERTZ B, SEAWARD G, KAUFMANN P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:35-43.
10. BRENNER B, AHARON A, LANIR N. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Research* 2005;115(S):6-10.
11. WILLIAMS D. Pregnancy: a stress test for life. *Current Op Obstet Gynecol* 2003;15:465-471.
12. KAAJA RJ, CREER IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751-2757.
13. SOOD R, KALLOWAY S, MAST AE, WEILER H. Thrombophilia and pregnancy failure: feto-maternal interactions in the vascular bed of the placenta. *Thromb Research* 2005;115(S):92-94.
14. LISSALDE-LAVIGNE G, COCHERY-NOUVELLON E, MERCIER E, QUERE I, DAUZAT M, MARES P, GRIS JC. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. *Haematologica* 2005;90:1223-1230.
15. BICK RL, HOPPENSTEADT D. Recurrent Miscarriage Syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005;11:1-13.
16. COOK CL, PRIDHAM DD. Recurrent pregnancy loss. *Current Op Obstet Gynecol* 1995;7:357-366.
17. RAI R, WAKEFORD T. Recurrent miscarriage. *Current Op Obstet Gynecol* 2001;11:218-224.
18. HABAYED OMH, KONJE JC. The one-stop recurrent miscarriage

clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. *Hum Reprod* 2004;19:2952-2958.

19. HATASAKA HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions and incidence. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:625-634.

20. FARQUHARSON RG, QUENBY S, GREAVES M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-413.

21. DOSSENBACH-GLANINGER A, VAN TROTSENBURG M, DOSSENBACH M, OBERKANINS C, MORITZ A, KRUGLUGER W, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: Impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem* 2003;49:1081-1086

22. INBAL A, MUSZBEK L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:171-174.

23. KUMAR M, MEHTA P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol.* 1994;46:241-244.

24. NELSON DB, NESS RB, GRISSO JA, CUSHMAN M. Influence of hemostatic factors on spontaneous abortion. *Am J Perinatol* 2001;18:195-201.

25. PAUER HU, BURFEIND P, KOSTERING H, EMONS G, HINNEY B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003;80:590-594.

26. SCOTT JR, ROTE NS, BRANCH DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987;70:645-656.

27. REZNIKOFF-ETIEVAN MF, CAYOL V, CARBONNE B, ROBERT A, COULET F, MILLIEZ J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1251-1254.

28. REY E, KAHN SR, DAVID M, SHRIER I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-908.

29. RAI R, SHLEBACK A, COHEN H, BACKOS M, COLMES Z, MARRIOT K, et al. L. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16:961-965.

30. SOUZA SS, FERRIANI RA, PONTES AG, ZAGO MA, FRANCO RF. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14:2448-2450.

31. BRENNER B, SARIG G, WEINER Z, YOUNIS J, BLUMENFELD Z, LANIR

N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9 .

32. HOHLAGSCHWANDTNER M, UNFRIED G, HEINZE G, HUBER JC, NAGELE F, TEMPFER C. Combined Thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003;79:1141-1148.

33. CARP H, SALOMON O, SEIDMAN D, DARDIK R, ROSENBERG N, INBAL A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002;17:1633-1637.

34. SANSON BJ, FRIEDERICH PW, SIMIONI P, ZANARDI S, HILSMAN MV, GIROLAMI A. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein-S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996;75:387-388.

35. GRIS JC, PERNEGER TV, QUERE I, MERCIER E, FABBRO-PERAY P, LAVIGNE-LISSALDE G. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 2003;102:3504-3513.

36. NELEN WL, BLOM HJ, STEEGERS EA, DEN HEIJER M, THOMAS CM, ESKEK TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000;95:519-524.

37. NELEN WL, BLOM HJ, STEEGERS EA, DEN HEIJER M, THOMAS CM, ESKEK TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-1199 .

38. QUERE I, MERCIER E, BELLET H, JANBON C, MARES P, GRIS JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 2001;75:823-825.

39. KEY NS, MCGLENNEN RC. Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1367-1375.

40. UNFRIED G, GRIESMACHER A, WEISMULLER W, NAGELE F, HUBER JC, TEMPFER CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2002;99:614-619.

41. VAN DER MOLEN EF, VERBRUGGEN B, NOVAKOVA I, ESKEK TK, MONNENS LA, BLOM HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:785-791.

42. GRIS JC, RIPART-NEVEU S, MAUGGARD C, TAILLAND ML, BRUN S, COURTIEU C, BIRON C, et al. Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent

miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost* 1997;77:1096-1103.

43. BUCHHOLZ T, LOHSE P, ROGENHOFER N, KOSIAN E, PIHUSCH R, THALER CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. *Hum Reprod* 2003;18:2473-2477.

44. MARIETA M, FACCHINETTI F, SGARBI L, SIMONI L, BERTESI M, TORELLI G, et al. Elevated plasma levels of factor VIII in women with early recurrent miscarriage. *J Thromb Haemost*. 2003;1:2536-9.

45. HAVERKATE F, SAMAMA M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SCC Subcomité on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151-161.

46. OGASAWARA MS, AOKI K, KATANO K, OZAKI Y, SUZUMORI K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:916-919.

47. YAMADA H, KATO E, KOBASCHI G, EBINA Y, SHIMADA S, et al. Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Sem Thromb Hemos* 2001;27:121-129.

48. GRIS JC, QUERE I, DECHAUD H, MERCIER E, PINCON C, et al. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood* 2002;99:2606-2608.

49. PAIDAS MJ, KU D-HW, LEE M-J, MANISH S, THURSTON, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Hemost* 2005;3:497-501.

50. ROQUE H, PAIDAS MJ, FUNAI EF, KUCZYNSKI E, LOCKWOOD CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91:290-295.

51. LISSALDE-LAVIGNE G, FABBRO-PERAY P, COCHERY-NOUVELLON E, MERCIER E, RIPART-NEVEU S, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control: iNOHA first study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2178-2184.

52. PRESTON FE, ROSENDAAL FR, WALKER I, BRIET E, BERNTOP E, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-916

53. ALONSO A, SOTO I, URGELLES M, CORTE JR, RODRIGUEZ MJ, et al. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1337-1342.

54. COULAM CB, JEYENDRAN R, FISHEL LA, ROUSSEV R. Multiple

thrombophilic gene mutation rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Repro Immunol* 2006;55:360-368.

55. RAI R, BACKOS M, ELGADDAL S, SHLEBAK A, REGAN L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17: 442-445.

56. BRENNER B, HOFFMAN R, BLUMENFELD Z, WEINER Z, YOUNIS J. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-697.

57. CARP H, DOLITZKY M, INBAL A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433-438.

58. BRENNER B, HOFFMAN R, CARP H, DULITSKY M, YOUNIS J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the Live-Enox study. *J Thromb Haemost* 2005;3:227-229.

59. BRENNER B, BAR J, ELLIS M, YAROM I, YOHAJ D, et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005;84:770-773.

60. GRIS JC, MERCIER E, QUERE I, LAVIGNE-LISSALDE G, COCHERY-NOUVELLON E, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-3699.

61. SIBAI B, DEKKER G, KUPFERMINEC MJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-799.

62. SAID J, DEKKER G. Pre-eclampsia and thrombophilia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:441-458.

63. VAN HORN JT, CRAVEN C, WARD K, BRANCH DW, SILVER RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta* 2004;25:642-648.

64. MOUSA HA, ALFIREVIC Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2000;15:1830-1833.

65. DEKKER GA, DE VRIES JI, DOELITZSCH PM, HUIJGENS PC, VON BLOMBERG BM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-1048.

66. DIZON-TOWNSON DS, NELSON LM, EASTON K, WARD K. The factor

V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:902-905.

67. NAGY B, TOTH T, RIGO J Jr. Detection of factor V Leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin Genet*. 1998;53:478-481.

68. KUPFERMINEC MJ, ELDOR A, STEINMAN N. Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999;340:9-13.

69. MELO G, PARRETI E, MAROZIO L, PIZZI C, LOJACONO A, et al. *Hypertension* 2005;46:1270-1274.

70. KUPFERMINEC MJ, MICHAEL J. Thrombophilia and Preeclampsia: The Evidence So Far. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2005;48:406-415.

71. VAN PAMPUS MG, VAN MP, DEKKER GA, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1146-1150.

72. KUPFERMINEC MJ, FAIT G, MANY A, et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol*. 2000;96:45-49.

73. VON TEMPELHOFF GF, HEILMANN L, SPANUTH E, et al. Incidence of the factor V Leiden mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. *Thromb Res*. 2000;100:363-365.

74. KUPFERMINEC MJ, PERI H, ZWANG E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimestre loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:963-967.

75. GLUECK CJ, KUPFERMINEC MJ, FONTAINE RN, Increased frequency of the hypofibrinolytic 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in women with obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2001;97:44-48.

76. SHAUGHNESSY KM, FU B, FERRARO F. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999;33:1338-1341.

77. LINDQVIST PG, SVENSSON PJ, MARSAL K, GRENNERT L, LUTERKORT M. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81(4):532-537.

78. DE GROOT CJ, BLOEMENKAMP KW, DUVEKOT EJ, HELMERHORST FM, BERTINA RM, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):975-980.

79. MORRISON ER, MIEDZYBRODZKA ZH, CAMPBELL DM, HAITES NE, WILSON BJ, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87:779-785.

80. LIN J, AUGUST P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis *Obstet Gynecol* 2005;105:182-192.

81. LIVINGSTONE JC, BARTON JR, PARK V, et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:153-157.

82. LAIVUORI H, CAJA R, YLIKORKALA O, et al. 677 C.T polymorphism of the MTHFR gene and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000;96:277-280.

83. HIGGINS JR, KAISER T, MOSES EK, et al. Prothrombin G20210A mutation: is it associated with pre-eclampsia? *Gynecol Obstet Investig*. 2000;50:254-256.

84. RESNIK R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-496.

85. TAN TYT, YEO GSH. Intrauterine growth restriction. *Current Op Obstet Gynecol* 2005;17:135-142.

86. WIENERROITHER H, STEINER H, TOMASELLI J, LOBENDANZ M, THUN-HOHENSTEIN L. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001;97:449-453.

87. DE VRIES JIP, DEKKER GA, HUIJGENS PC: Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-1254.

88. KUPFERMINEC MJ, MANY A, BAR-AM A, LESSING JB, ASCHERLANDSBERG J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG* 2002;109:1373-1376.

89. ALFIREVIC Z, MOUSA HA, MARTLEW V, BRISCOE L, PEREZ-CASAL M, et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):753-759.

90. HOWLEY HE, WALKER M, RODGER MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694-708.

91. KUPFERMINEC MJ, PERI H, ZWANG E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth

retardation, abruptio placentae and 2nd trimestre loss. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79:963-967.

92. BRETELLE F, ARNOUX D, SHOJAI R, D'ERCOLE C, SAMPOL J, et al. Protein Z in patients with pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1698-1702.

93. INFANTE-RIVARD C, RIVARD GE, GUILLET M, GAUTHIER R: Thrombophilic polymorphisms and intrauterine growth restriction. Epidemiology 2005;16:281-287.

94. WIENER-MEGNANI Z, BEN-SHLOMO I, GOLDBERG Y, SHALEV E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: High prevalence in patients with abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol 1998;79:1565-1567.

95. FACCHINETTI F, MAROZIO L, GRANDONE E, PIZZI C, VOLPE A, et al. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. Haematologica 2003;88:785-788.

96. STIRRAT GM. Recurrent miscarriage. I. Definition and epidemiology. Lancet 1990;336:673-675.

97. MARTINELLI I, TAIOLI E, CETIN I, MARINONI A, GEROSA S, et al. Mutations in coagulations factors in women with unexplained late fetal loss. N Engl J Med 2000;343:1015-1018.

98. VOSSEN CY, PRESTON FE, CONARD J, FONTCUBERTA J, MAKRIS M, et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow up study. J Thromb Haemost 2003;2:592-596.

99. GRIS JC, QUERE I, MONPEYROUX F, MERCIER E, RIPART-NEVEU S, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent-the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA 5). Thromb Haemost 1999;81:891-899.

100. MANY A, ELAD R, YARON Y, ELDOR A, LESSING JB, et al. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. Obstet Gynecol 2002;99:684-687.

INOmax® - INOTherapy®

Linde Gas Therapeutics

AGA

*Calidad y Seguridad
a su Servicio*



AGA S.A. comercializa óxido nítrico inhalado como el producto farmacéutico aprobado **INOmax®**. Este medicamento forma parte de una completa terapia llamada **INOTherapy®**, que incluye los siguientes servicios:

- **INOmax®** (óxido nítrico para inhalación) de 800 ppm, formulado en cilindros retornables de aluminio.
- **INOmeter®**, medidor de tiempo de consumo.
- **INOvent®**, sistema de administración y monitorización de la terapia.
- **INOcal®** gases de calibración para el sistema de administración INOvent®.
- Servicios de Instalación, control diario y retiro de la terapia. (24 horas al día, 365 días al año).
- Entrenamiento y capacitación continua.