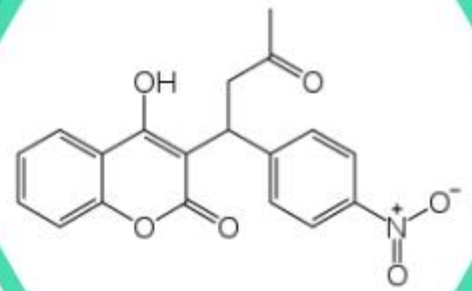


Sintrom 4 mg

Acenocumarol
comprimidos
Via oral

SINTROM



Lobios

*A la meva iaia Sara, la persona
més forta i lluitadora que, va
veure començar però no
acabar aquest treball.*

Eu querote moito.

ÍNDEX

| | |
|---|----|
| 1- Introducció..... | 5 |
| 2- Què és el Sintrom?..... | 7 |
| 2.1- Principi actiu: acenocumarol..... | 7 |
| 2.2- Relació amb els vasos sanguinis..... | 8 |
| 2.2.1- Hemorràgies i hematomes..... | 8 |
| 2.2.2- Coàguls i trombes..... | 10 |
| 3- Acció i mecanisme..... | 12 |
| 3.1- Models de cascada de coagulació..... | 13 |
| 3.1.1- Model de les vies intrínseca i extrínseca..... | 13 |
| 3.1.2- Model cel·lular..... | 17 |
| 3.2- Cicle de la vitamina K..... | 19 |
| 3.2.1- Cicle d'oxidació-reducció de la vitamina K..... | 19 |
| 3.2.2- Efecte del Sintrom en el cicle de la vitamina K..... | 22 |
| 4- Interaccions..... | 23 |
| 5- En quins casos s'utilitza..... | 25 |
| 5.1- Profilaxis i tractament de tromboembolisme venós..... | 25 |
| 5.2- Fibril·lació atrial..... | 25 |
| 5.3- Post infart de miocardi..... | 28 |
| 5.4- Pròtesis valvulars cardíques i vàlvules cardíques mecàniques..... | 28 |
| 5.5- Miocardiopatia dilatada..... | 30 |
| 5.6- Nounats..... | 31 |
| 5.7- Tractament de deficiències congèniques greus de les proteïnes C i S..... | 33 |
| 6- Tractament i controls..... | 34 |
| 6.1- Controls..... | 34 |
| 6.2 – Posologia..... | 35 |
| 6.3- Pauta mèdica..... | 36 |

| | |
|---|----|
| 7- Precaucions..... | 38 |
| 7.1- Alimentació | 38 |
| 7.1.1- Aliments i vitamina K..... | 38 |
| 7.1.2- Dietes i trastorns alimentaris | 39 |
| 7.2- Possibles reaccions adverses | 39 |
| 7.3- Embaràs..... | 40 |
| 7.4- Dentista..... | 41 |
| 7.5- Situacions especials..... | 41 |
| 8-Conclusions..... | 43 |
| 9-Agraïments..... | 46 |
| 10-Font de les imatges..... | 47 |
| 11-Webgrafia..... | 49 |

1- Introducció

El 10 d'agost de 1947 a San Paio de Araúxo, una parròquia del municipi de Lobios (Ourense, Galícia), va neixer una de les persones més fortes, més lluitadores i més importants per a mi, la meva iaia Sara Fonseca Lorenzo.

La meva iaia Sara va ser una gran lluitadora des de ben petita. Uns mesos abans de nàixer, li van detectar a la seva mare, una malaltia que posava en perill la vida de la meva iaia i la seva mare. Els metges van diagnosticar que només una podria lliurar-se de la mort i, la mare de la meva iaia va decidir parir i donar la seva vida per la seva filla. Als dos anys es va quedar sense mare i va tenir que créixer amb el seu pare, i les seves quatre germanes. De les cinc, la meva padrina és la més petita de totes, però la més forta.

Va tenir una infància feliç, però difícil. La seva família tenia moltes terres i tres vaques. La meva padrina de ben petita s'encarregava de portar-les a pasturar i tornar-les al poble. Pujar fins a la muntanya i tornar a baixar ocupava molt temps i no podia assistir amb regularitat a l'escola però, l'ànima de saber que tenia feia que els dies que anava aprenia tant i tant que era una de les més llestes de l'escola.

A mesura que van anar passant els anys, les seves germanes ja casades anaven venint a Catalunya per a treballar. Aquí es van instal·lar a La Granja d'Escarp, un poble de la comarca del Segrià, i van animar a la meva iaia a que vingues. Tot i que no volia deixar la seva estimada Galícia, finalment es va decidir a venir.

Un cop aquí, es va instal·lar amb les seves germanes i al cap dels anys va conèixer al meu avi Florentino. Junts eren la parella perfecta i, l'1 de setembre de 1968 van contraure matrimoni. Un any més tard, al 1969 van tenir al seu primer fill, el meu pare José Antonio. Com el meu avi treballava a Lleida, van decidir mudar-se a la ciutat i, el 16 de gener de 1972 van tenir a la seva filla, la meva tieta, Esperanza.

Al cap dels anys, quan la meva iaia tenia 54 anys, el meu pare i la meva mare van anunciar que anaven a tenir un fill, jo. A la meva iaia li va fer molt feliç aquesta notícia. Des de ven petit, m'encantava passar temps amb ella i allí on era la meva iaia era jo. Als quatre anys va tenir la seva segona neta, la meva germana Laura i, a l'any al meu cosí Iván. Tots els nets ens aveníem molt bé entre nosaltres i amb l'avi i la iaia.

Al 2005 la meua iaia va començar a tenir problemes cardiovasculars i, el dia 23 de juliol del 2005 va començar el seu tractament anticoagulant. Al desembre del 2008 la van intervenir quirúrgicament per a reemplaçar l'arteria aorta. La cirurgia d'unes 12 hores, es va portar a terme a l'Hospital de Barcelona i, va ser un èxit. Finalment, després de 18 dies ingressada va poder tornar a casa. Aquesta no va ser l'única operació, ja que en sis anys, al 2014, seria intervinguda per a reemplaçar la vàlvula mitral. Aquest cop la cirurgia, també va trigar unes 12 hores i va tenir lloc a l'Hospital Quirón Dexeus de Barcelona. També va ser tot un èxit i, a la setmana va poder tornar cap a casa restablint la seva vida normal.

Desafortunadament, la nit del 12 al 13 de setembre de 2018 va tenir un accident cardiovascular, un ictus. El meu avi es va adonar a mitja nit i va trucar als serveis d'emergències. Aquests la van portar a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova a Lleida on li van fer un TAC. Després del diagnòstic, els metges van observar que per la complexitat del ictus, s'havia de traslladar a l'Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. Així, amb un helicòpter la van portar a Barcelona on es va lluitar per la seva vida però, desgraciadament, dos dies més tard, el 15 de setembre, va perdre la vida.

La idea de fer aquest treball sobre el Sintrom me la va donar la meua iaia. Al gener del 2018 vam estar parlant sobre el Treball de Recerca i ella em va donar aquesta gran idea. La meua padrina dominava gairebé tots els aspectes que es tracten en aquest treball. Per a ella el tractament anticoagulant era molt important. Mai ingeria grans quantitats de vitamina K, no prenia begudes alcohòliques, respectava els horaris, tenia cura de no passar molt temps al sol, tenia totes les precaucions que s'ha de tenir i mai es s'oblidava de la dosi diària. En resum, portava un tractament perfecte.

Vaig decidir-me a fer aquest treball ja que volia saber perquè era tan important portar bé aquest tractament, com eren i perquè es feia la meua iaia controls cada mes, quin era el mecanisme d'acció d'aquest fàrmac, en quines malalties s'utilitzava, les interaccions amb altres medicaments i, per a poder interpretar una pauta mèdica.

2- Què és el Sintrom?

El Sintrom és el nom comercial¹ d'un fàrmac anticoagulant. Aquest medicament té com a principi actiu l'acenocumarol i, requereix un control estricte del pacient. El Sintrom no cura, sinó que prevé de malalties. El seu ús general és per a disminuir el risc de la formació de trombes al fer la sang més líquida. Depenent de cada diagnòstic es poden tractar als pacients temporalment o crònicament.

El Sintrom s'utilitza en diferents casos com poden ser: profilaxis i tractament de tromboembolisme venós, fibril·lació atrial, post infart de miocardi, pròtesis valvulars cardíques, vàlvules cardíques mecàniques, miocardiopatia dilatada, nounats, tractament de la trombosis venosa profunda i, tractament de deficiències congèniques greus de les proteïnes C i S.



Figura 1. Capsa en la que es comercialitza Sintrom.

2.1- Principi actiu: acenocumarol

El principi actiu és la substància a la qual és degut l'efecte d'un fàrmac. El Sintrom té com a principi actiu l'acenocumarol (Figura 2). Aquest principi actiu és metabolitzat pels microsomes del fetge. Actua inhibint l'acció de la vitamina K sobre la gamma-carboxilació de certes molècules d'àcid glutàmic, localitzades als factors de coagulació II (protrombina), VII, IX i X. I així com les proteïnes anticoagulants C i S, sense les quals no es pot produir la coagulació sanguina.

El descens que produeixen els anticoagulants orals sobre els nivells plasmàtics dels factors de coagulació depèn de la semivida de cada factor: factor VII i proteïna C (6 hores), IX (24 hores), X (30-40 hores) i II (60 hores). La inhibició completa de tots els factors s'aprecia aproximadament a la setmana d'haver iniciat el tractament.

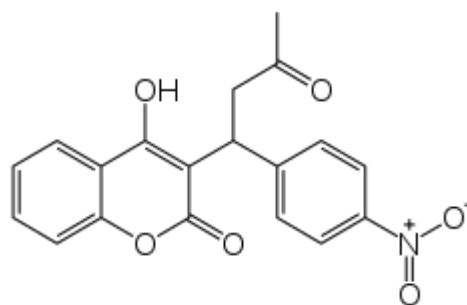


Figura 2. Acenocumarol

¹ Comercialitzat amb aquest nom per l'empresa Merus Labs.

A més a més, si el descens de les proteïnes C i S es produeix molt abans que el dels factors II i X, poden aparèixer quadres de necrosi cutània² en els pacients amb dèficit d'aquestes proteïnes durant els primers dies del tractament.

Un cop que ha estat metabolitzat i ha passat a la sang, la major part de l'acenocumarol es troba en plasma, unit en un 98,7% a proteïnes plasmàtiques, especialment a l'albumina. Cal afegir, que els pacients majors de 70 anys solen tenir concentracions plasmàtiques més grans que els joves amb la mateixa dosi diària.

2.2- Relació amb els vasos sanguinis

El Sintrom està directament relacionat amb els vasos sanguinis. Els pacients amb tractament anticoagulant amb Sintrom presenten un risc més alt de patir una hemorràgia, que una persona que no està tractada amb anticoagulants. D'altra banda, als vasos sanguinis ens trobem un gran perill per a la salut, els trombes.

2.2.1- Hemorràgies i hematomes

Al fer que la sang trigui més temps en coagular (efecte produït pel Sintrom), sempre existeix el risc de que es produeixin hemorràgies. Tot i que amb la dosi del medicament adequada no existeix un risc important en patir-ne una. Tanmateix, tot i que el tractament sigui adequat, es poden tenir hemorràgies importants, si hi ha una causa prèvia. Per exemple una úlcera a l'intestí o hipertensió, en aquests casos el Sintrom no provoca la hemorràgia, però la facilita.

Els pacients amb Tractament Anticoagulant Oral (TAO), poden patir dos tipus d'hemorràgies: hemorràgies lleus i, hemorràgies greus. Les lleus és caracteritzen per períodes curts en els que es sagna molt poc però, no han ens de ser irrellevants ja que si no s'aturen poden esdevenir en hemorràgies greus. Les podem trobar al nas, on generalment és sagna poc i generalment s'atura fent pressió uns minuts amb una gasa. A les genives, després de raspallar quan estan inflamades. A la conjuntiva de l'ull després de tocar-se'l, d'un fort esternut o un cop de tos. També podem trobar esputs amb sang que en la majoria de casos son deguts a una irritació o bé a faringitis. Les hemorràgies greus o importants són aquelles com orinar de color roig o negre, vomitar sang, femta negra o presentar equimosis³ per tot el cos. En totes aquestes situacions el pacient ha d'acudir immediatament a urgències, ja que en molts casos existirà una lesió que s'haurà de tractar correctament. La rapidesa en acudir a

² Mort de cèl·lules o de teixits d'un organisme per falta de reg sanguini

³ Hematoma

urgències és molt important, degut al fet de com que la sang és molt líquida per l'efecte del Sintrom, surt una gran quantitat a molta velocitat. Fet que fa que el pacient amb TAO perdi molta més sang que un que no té cap tipus de tractament anticoagulant.

A més a més, podem distingir classificar les hemorràgies en: segons el tipus de vas sanguini i, segons la localització de la sang. Segons el tipus de vas sanguini, trobem les capil·lars, la venosa i l'arterial. L'hemorràgia capil·lar afecta a vasos superficials que irriguen la pell i es tanca per si mateixa. Sol estar causada per traumatismes i es forma hematomes. A la venosa el sagnat prové d'alguna vena amb algun tipus de ferida i la sang surt de forma continua però sense força i, amb un color vermell fosc. L'hemorràgia arterial és la més greu de totes i és caracteritzada per la sortida abundant i intermitent de sang vermella brillant. A les hemorràgies segons la localització de la sang trobem la externa, on la sang surt a l'exterior a través d'una ferida. La interna, on la sang no flueix a l'exterior i s'acumula sota la pell o en una cavitat orgànica. I, les exterioritzades que són hemorràgies internes que surten a l'exterior a través d'un orifici corporal, com l'oïda, el nas o la boca.

Derivat de les hemorràgies trobem els hematomes, que en cas dels pacients amb TAO solen ser molt vistosos. Un hematoma és una zona de decoloració de la pell on s'acumula sang no coagulada procedent d'una hemorràgia. Es poden presentar tres tipus d'hematomes. Subcutani, a sota de la pell. Intramuscular, dins de la part protuberant del múscul subjacent. I, periòstic, on l'hematoma es troba a l'os. Els pacients que són tractats amb Sintrom poden presentar-ne un amb un cop fluix en qualsevol part del cos. A més a més, aquests solen ser de grans dimensions i triguen més en desaparèixer.



Figura 3. Hematoma subcutani, produït per un cop, d'un pacient que pren Sintrom, la meva padrina

2.2.2- Coàguls i trombes

Als vasos sanguinis ens podem trobar un mecanisme que ens és beneficiós solament en un vas sanguini amb una ferida, els coàguls. O també, derivat dels coàguls, ens podem trobar un gran perill, els trombes. Aquests són un gran perill per a tothom, però per als pacients amb tractament anticoagulant, més.

Tant un coàgul com un trombe, són sang coagulada. La principal diferència és que un coàgul es forma en un vas sanguini ferit i, un trombe es forma en un vas sanguini sà.

Un coàgul és sang coagulada en un vas sanguini que presenta una ferida. És el resultat de l'aglutinament de plaquetes i, d'una complexa reacció en cascada en la qual participen unes 30 proteïnes de la sang. Aquestes formen una xarxa tridimensional de fibrina que enforteix l'aglutinament de les plaquetes. El procés que dura entre 6 i 10 minuts, tanca completament la ferida amb un coàgul de sang.

Un trombe és una massa de sang coagulada encastada en un vas sanguini sà. Si aquest trombe es desprèn del vas sanguini i, viatja a un pel sistema cardiovascular, s'anomena èmbol. Un trombe o èmbol pot bloquejar parcialment o totalment el flux de sang en un vas sanguini. Una obstrucció en una artèria pot impedir que l'oxigen arribi als teixits d'aquesta àrea. Això s'anomena isquèmia. Si la isquèmia no es tracta oportunament, pot provocar danys en els teixits o la mort. Al bloquejar un vas sanguini, pot afectar a diferents parts del cos en les que podem trobar: el cor (angina de pit o un atac cardíac), els intestins (isquèmia mesentèrica o trombosi venosa mesentèrica), els ronyons (trombosi de la vena renal), les artèries de les cames o braços, les cames (trombosi venosa profunda), els pulmons (embòlia pulmonar) o, el coll o el cervell (accident cerebrovascular).

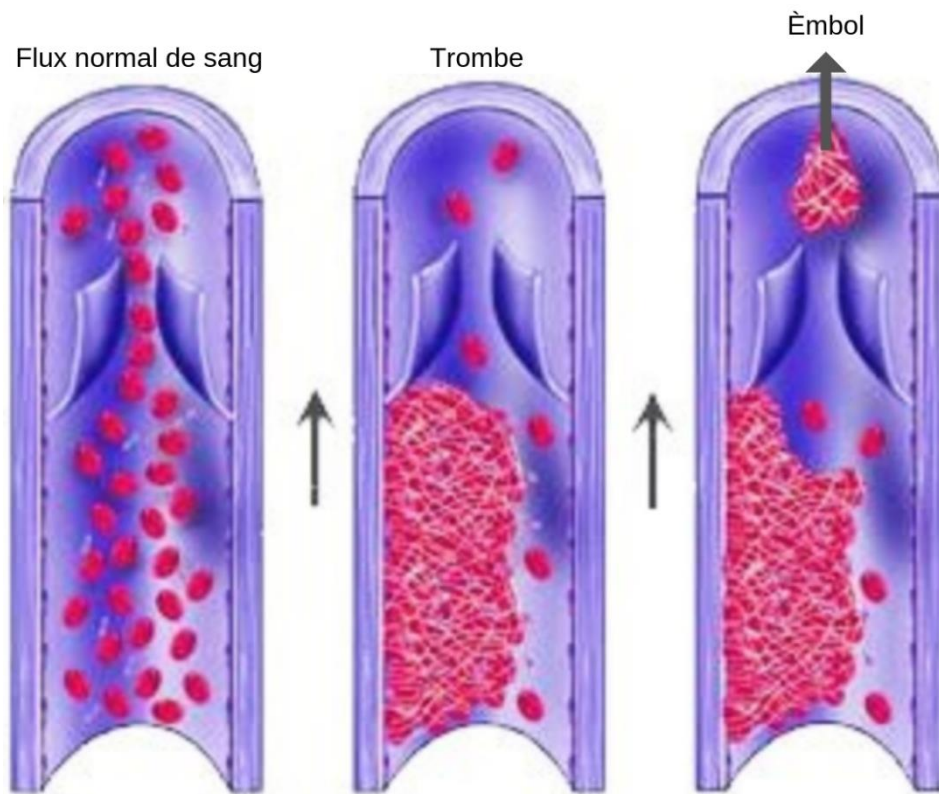


Figura 4. Vasos sanguinis amb flux normal, amb trombe i, amb èmbol.

En la imatge superior (Figura 4), podem observar tres vasos sanguinis. En el primer, està representat el flux correcte de sang. En el segon, podem observar un trombe format en el vas sanguini (sà) que es troba actualment encastat a les parets. Finalment, en el tercer vas sanguini podem observar una petita porció de trombe que s'ha alliberat, esdevenint un èmbol. Aquest èmbol lliure circularà per tot el sistema circulatori fins a aturar-se bloquejant un vas sanguini.

3- Acció i mecanisme

Podem classificar els anticoagulants en dos tipus: d'acció directa i d'acció indirecta. Els d'acció directa són aquells que per si mateixos són capaços d'inhibir la cascada de coagulació. En canvi, els d'acció indirecta són aquells que per mitjà de la seva interacció amb altres proteïnes o actuant en altres vies metabòliques alteren el funcionament de la cascada de coagulació. El Sintrom és d'acció indirecta, ja que actua com "antivitamina K" inhibint el procés de gamma-carboxilació, que te lloc a les cèl·lules hepàtiques.

Al fetge, s'inhibeix el cicle d'interconversió de la vitamina K des de la seva forma oxidada a la reduïda. La vitamina K reduïda és el cofactor essencial per a la síntesi hepàtica de unes proteïnes anomenades "vitamina K dependents". Aquestes inclouen a factors de coagulació (Protrombina, VII, IX, X) i també a proteïnes anticoagulants (proteïna C, proteïna S i ATIII). Cal esmentar que també provoca la síntesi defectuosa de totes les proteïnes "vitamina K dependents".

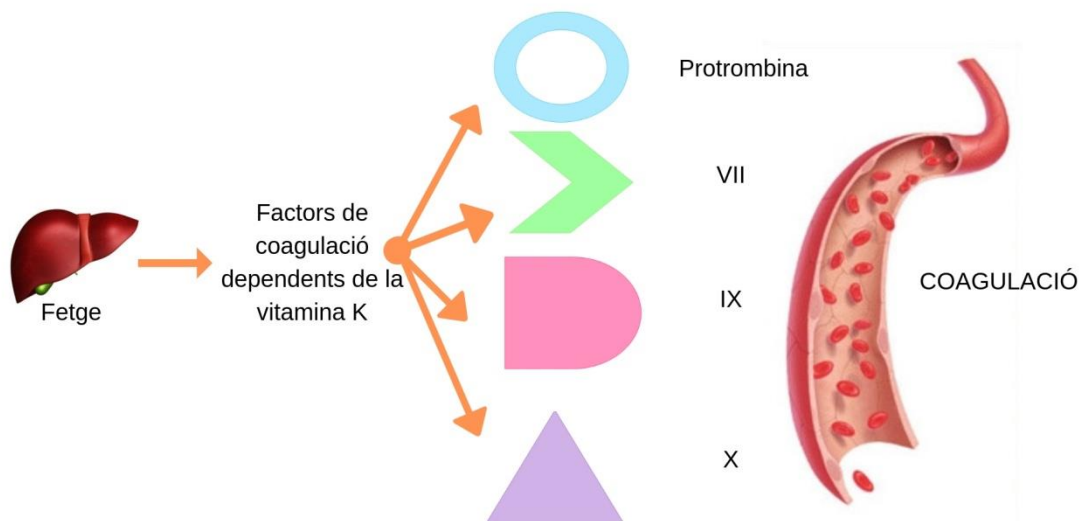


Figura 5. Síntesi hepàtica dels factors de coagulació dependents de la vitamina K (II, VII, IX i X) que produeixen el procés de coagulació.

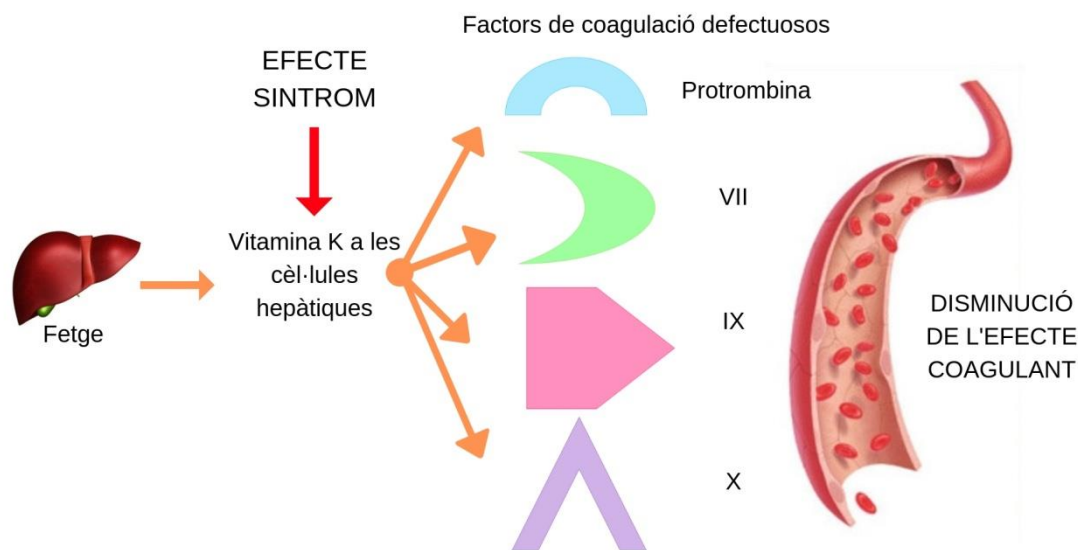


Figura 6. Síntesi hepàtica incorrecta dels factors de coagulació dependents de la vitamina K (II, VII, IX i X) a causa de l'efecte del Sintrom que causa una disminució de l'efecte coagulant.

Amb la presència de vitamina K a les cèl·lules hepàtiques es produeix la síntesi hepàtica d'uns factors indispensables per a produir la coagulació (Figura 5). El Sintrom afecta al procés de gamma-carboxilació i produeix els factors de coagulació defectuosos. Aquest canvi en els factors II (Protrombina), VII, IX i X esdevé una disminució important en la coagulació de la sang (Figura 6).

3.1- Models de cascada de coagulació

L'efecte coagulant de la sang és degut a un conjunt de reaccions en cascada en les quals participen els factors de coagulació i altres proteïnes. S'han proposat dos models de cascada de coagulació: el de les vies intrínseca i extrínseca i, el model cel·lular.

3.1.1- Model de les vies intrínseca i extrínseca

Al model de les vies intrínseca i extrínseca es diferencia el inici de la coagulació en dues parts diferents. La via intrínseca dóna lloc a l'amplificació de la producció del factor Xa. D'altra banda, la via extrínseca és la responsable de la generació inicial del factor X activat. La presència del factor X activat (factor Xa) és molt important en la cascada de la coagulació ja que és un punt de convergència entre la via intrínseca i la extrínseca.

Via Intrínseca

A la via intrínseca es requereixen els factors de coagulació VIII, IX, X, XI i XII. A més a més d'altres proteïnes com la precalicreïna (PK) i el quinogen d'alt pes molecular (HMWK del seu nom en anglès *High Molecular Weight Kininogen*). També es requereixen ions de calci (Ca^{2+}) i fosfolípids secretats per les plaquetes. L'objectiu final és l'obtenció del factor X que posteriorment s'activarà. A la iniciació de la via intrínseca se l'anomena fase de contacte. Es produeix quan la precalicreïna, el HMWK, els factors XI i XII, són exposats a una superfície de càrrega negativa. Pot ocórrer com a resultat d'una interacció amb els fosfolípids de les lipoproteïnes circulants en sang com ara quilomicrons, VLDL i LDL oxidada.

Els components de la fase de contacte converteixen la precalicreïna en cal·licreïna. Aquesta, activa al factor XII esdevenint XIIa. El factor XII activat (XIIa) hidrolitza més precalicreïna a cal·licreïna. El factor XIIa també activa al factor XI convertint-lo en XIa i, allibera bradicinina⁴. I, en presència de Ca^{2+} , el factor XIa activa al factor IX a transformant-lo en IXa.

Per a l'activació del factor Xa es requereix el complex de tenasa que comporta el Ca^{2+} i els factors VIIIa, IXa i X, en la superfície de les plaquetes activades. Aquest complex es pot formar gràcies a l'exposició de dos fosfolípids (fosfatidilserina i fosfatidilinositol) que es formen com a resposta de les plaquetes respecte a la seva activació. El factor VIII en aquest procés fa de receptor en la seva forma activada (VIIIa), pels factors IXa i X. L'activació del factor VIII a VIIIa succeeix en presència de molt poca trombina. Quan la concentració de trombina s'incrementa, el factor VIIIa es inactivat per part de la trombina. La trombina té aquesta acció sobre el factor VIII per a limitar la formació del complex tenasa i, per tant, delimitar l'expansió de la cascada de coagulació.

Via extrínseca

La via extrínseca és iniciada en el lloc en que es presenta una lesió (en un vas sanguini) en resposta a l'alliberament del factor tissular (factor III). Aquest factor és un cofactor en l'activació catalitzada del factor X al factor VIIa. El factor VIIa activa al factor X convertint-lo en Xa de la mateixa manera en que es produeix l'activació del factor IX a la via intrínseca. L'activació del factor VII succeeix per l'acció de la trombina o del factor Xa.

⁴ Pèptid fisiològic i farmacològicament actiu que està format per nou aminoàcids i causa la vasodilatació.

Tot i que el factor Xa és el lloc en on entre les dues vies, intrínseca i extrínseca, hi ha convergència, podem trobar algunes associacions entre factors. Una d'elles és el fet de que el factor Xa pugui activar al factor VII. I, una altra es produeix a través de la capacitat del factor tissular i d'el factor VIIa per activar al factor IX.

Via comú

El punt en el qual les dues vies es convergeixen és en l'activació del factor X a factor Xa. El factor Xa activa a la protrombina (factor II) per convertir-la en trombina (factor IIa). La trombina converteix el fibrinogen a fibrina. L'activació de la trombina té lloc en les plaquetes activades i necessita la formació d'un complex de protrombinasa. Aquest complex està format pels fosfolípids de les plaquetes (fosfatidilinositol i fosfatidilserina), Ca^{2+} i, pels factors Va, Xa i II. El factor V és activat a factor Va mitjançant petites quantitats de trombina i, és inactivat per grans quantitats de trombina.

La trombina activa hidrolitza al fibrinogen. L'alliberament dels fibrinopèptids amb la intervenció de la trombina, genera monòmers de fibrina. Aquests monòmers formen un coàgul de fibrina feble. A més a més, la trombina activa al factor XIII convertint-lo en XIIIa, un transglutaminasa⁵ altament específica que introdueix unions covalents entre el nitrogen de les amides de les glutamines i el grup ϵ -amino de les lisines que pertanyen als monòmers de fibrina.

En les imatges següents, podem observar el model de les vies intrínseca i extrínseca de la cascada de coagulació quan es desenvolupa correctament (Figura 7). Com que les reaccions són en cascada, si una d'elles no es realitza de manera adequada, tot el procés es trenca i no es produeix la coagulació. Això és el que produeix l'efecte del Sintrom. Al fer defectuosos els factors II (Protrombina), VII, IX i X, no es poden realitzar les reaccions corresponents i fracturen la cascada de coagulació (Figura 8), amb la finalitat de no arribar als monòmers de fibrina.

⁵ Enzim que catalitza la reacció de transferència entre els grups γ -carboxamida de residus de glutamina en proteïnes i pèptids.

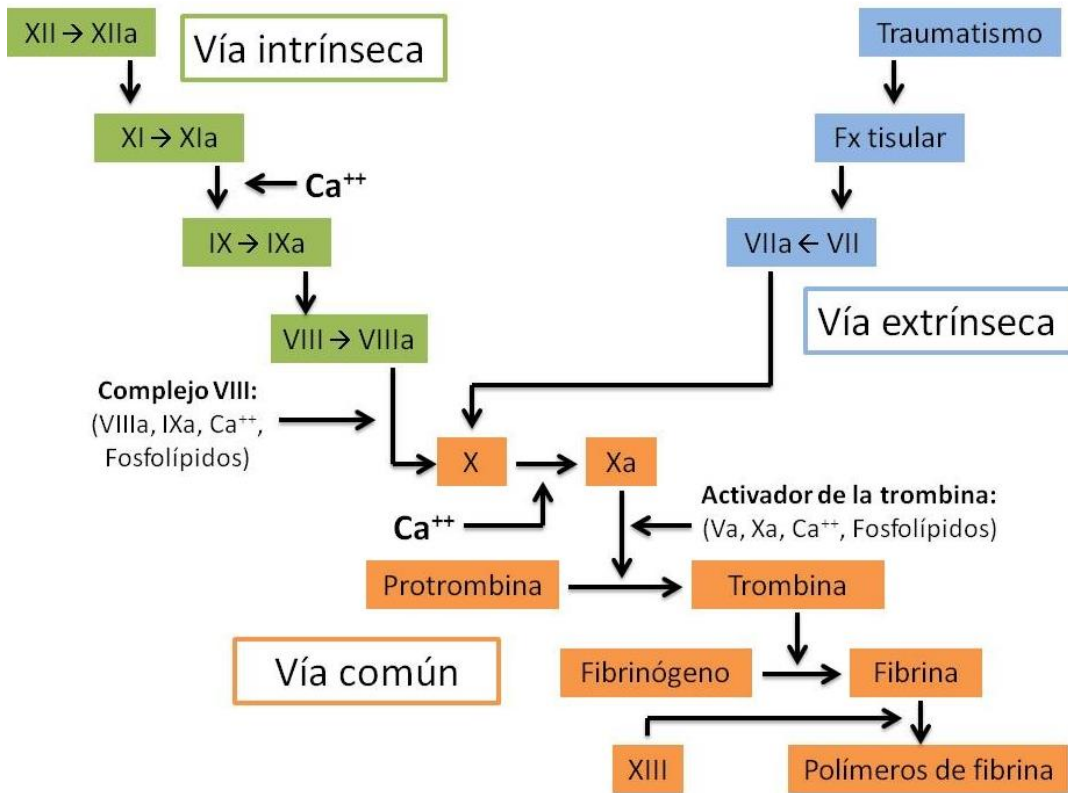


Figura 7. Model de cascada de coagulació de les vies intrínseca i extrínseca quan es desenvolupa correctament.

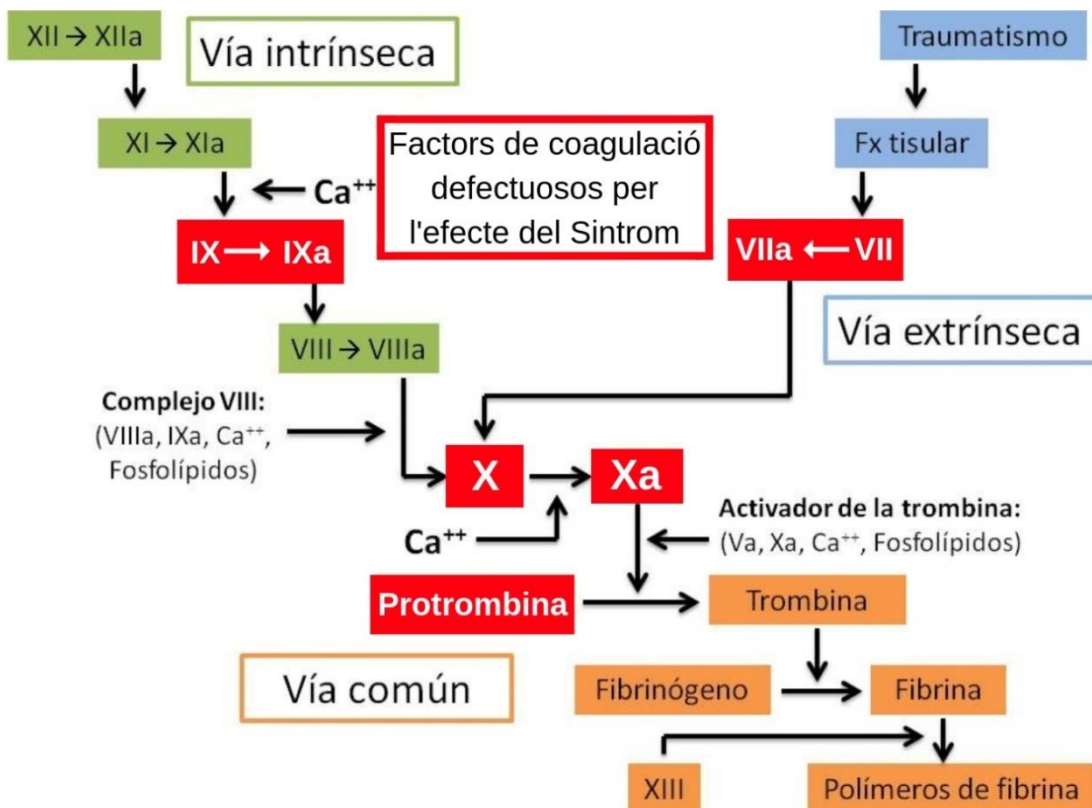


Figura 8. Model de cascada de coagulació de les vies intrínseca i extrínseca amb els factors de coagulació defectuosos marcats degut a l'efecte del Sintrom.

3.1.2- Model cel·lular

Respecte al model cel·lular de la coagulació, es dona molta importància a les interaccions entre les cèl·lules portadores de factor tissular, les plaquetes i els factors de la coagulació. En aquest model és representada amb major precisió la interacció entre l'activitat cel·lular i les proteïnes de la coagulació que dona peu a la formació de coàguls i a la hemostàsia⁶. En el model cel·lular s'identifiquen les membranes de les cèl·lules portadores del factor tissular i de les plaquetes. A més a més dels llocs on es produeix l'activació de determinats factors de la coagulació. Es poden diferenciar tres fases: inici, amplificació i, propagació.

Fase d'inici

El model cel·lular s'inicia després d'una lesió vascular. El factor tissular és una glicoproteïna de membrana que es troba en cèl·lules que no estan en contacte amb el corrent sanguini. En una lesió vascular el factor tissular entra en contacte amb la sang i activa al factor VII, esdevenint en VIIa. Aquest procés transforma petites quantitats de protrombina (factor II) en trombina (factor IIa), malgrat que són insuficients per a formar fibrina. Seguidament, el factor IX s'activa canviant a IXa, amb la col·laboració del factor VIIa.

Fase d'amplificació

Tot i que la petita quantitat de trombina que s'ha produït no pot formar fibrina, és essencial, juntament amb Ca^{2+} i fosfolípids que provinents de les plaquetes (fosfatidilinositol i fosfatidilserina), per a l'activació d'uns factors. Els factors V, VIII, IX i XI, són atrets a la superfície de les plaquetes on s'activen i es multipliquen molt ràpidament, gràcies a mecanismes quimiotàctics⁷.

Fase de propagació

La fase de propagació succeeix a la superfície de les plaquetes. El factor XIa contribueix en el procés de formació de grans quantitats de trombina. Aquest fet es coneix amb el nom "esclat de trombina". A més a més, una sèrie de reaccions de proteases provoquen la conversió del fibrinogen, que és una proteïna soluble, en fibres insolubles de fibrina per part de la trombina. El procés conclou en la formació de un coàgul.

⁶ Contenció o detenció d'una hemorràgia mitjançant els mecanismes fisiològics de l'organisme o per mitjà de procediments manuals, químics, instrumentals o quirúrgics.

⁷ Mecanismes d'algunes cèl·lules en que es mouen depenent de la concentració de certes substàncies químiques en el medi on es troben.

En les imatges següents, podem observar el model cel·lular de coagulació quan es desenvolupa correctament i, quan hi ha Sintrom en l'organisme. Primerament, podem observar tot el procés amb les tres fases indicades quan aquest es produeix amb normalitat (Figura 9). En la segona imatge està representat el model cel·lular amb els factors sobre els quals actua el Sintrom (Figura 10). Com que cada reacció porta a un altra, l'acenocumarol el que fa és fer defectuosos els factors indicats per a que no es pugui completar el procés de coagulació i evitar la formació de trombes.

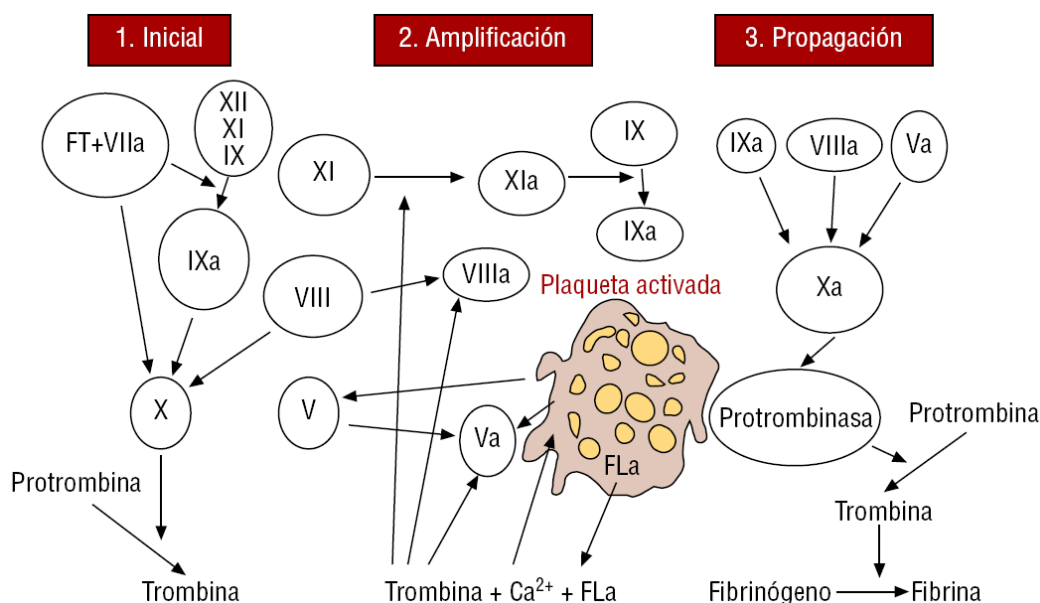


Figura 9. Model cel·lular de cascada de coagulació quan es desenvolupa correctament amb les tres fases indicades

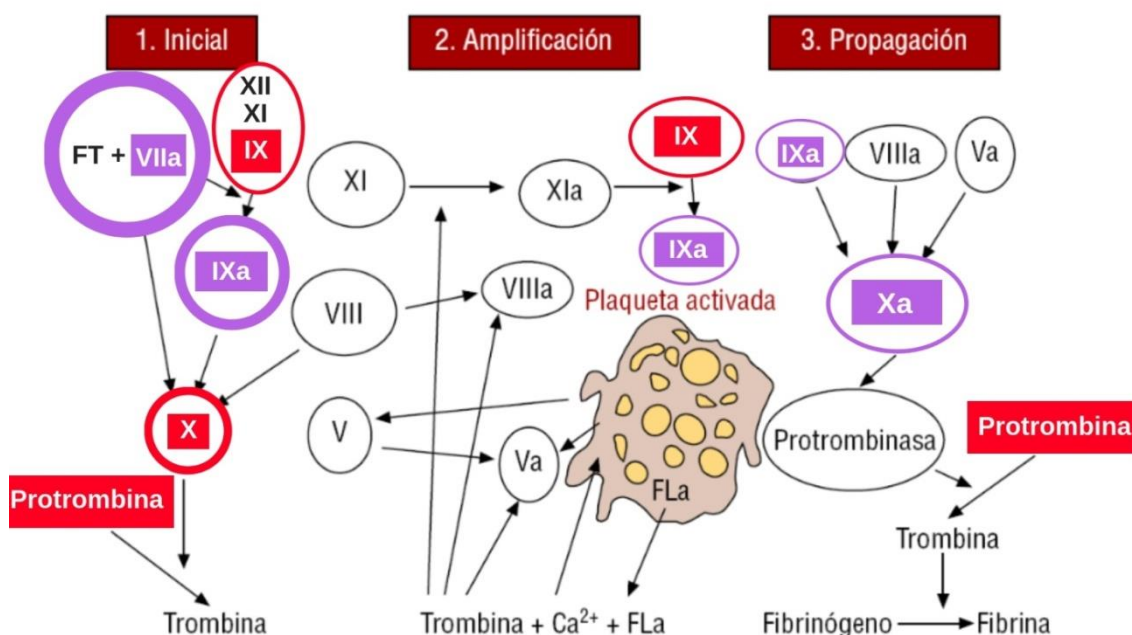


Figura 10. Model cel·lular de cascada de coagulació amb factors afectats per l'efecte del Sintrom. En roig s'indiquen els factors directament defectuosos. I, en lila, es representen els que no es poden activar degut a que el seu factor inactiu és defectuós.

3.2- Cicle de la vitamina K

L'efecte del Sintrom es degut a la inhibició de certes reaccions que es produeixen en el cicle de la vitamina K, que es produeix als hepatòcits. La vitamina K actua com a cofactor per l'enzim γ -glutamil carboxilasa. Aquest catalitza la carboxilació de l'aminoàcid àcid glutàmic (Glu) a àcid γ -carboxiglutàmic (Gla).

El cos emmagatzema quantitats molt petites de vitamina K que s'esgoten ràpidament si no s'aporten de més a través de la dieta. El cos, per la seva banda, pot reciclar la petita quantitat d'aquesta vitamina a través del cicle de la vitamina K. Així la reutilitza molts cops per a la carboxilació de proteïnes, disminuint la necessitat d'ingerir aquesta vitamina amb de la dieta.

3.2.1- Cicle d'oxidació reducció de la vitamina K

El cicle d'oxidació reducció comença quan la vitamina K (quinona) es reduïda a la seva forma activa (hidroquinona) per un o dos enzims quinona reductasa. S'anomena "hidro" ja que es diferencia per la formació de dos grups alcohol (OH), amb dos àtoms d'hidrogen pertanyents al NADPH (Figura 11). La Hidroquinona és necessària per a la carboxilació dels factors de coagulació II, VII, IX i X.

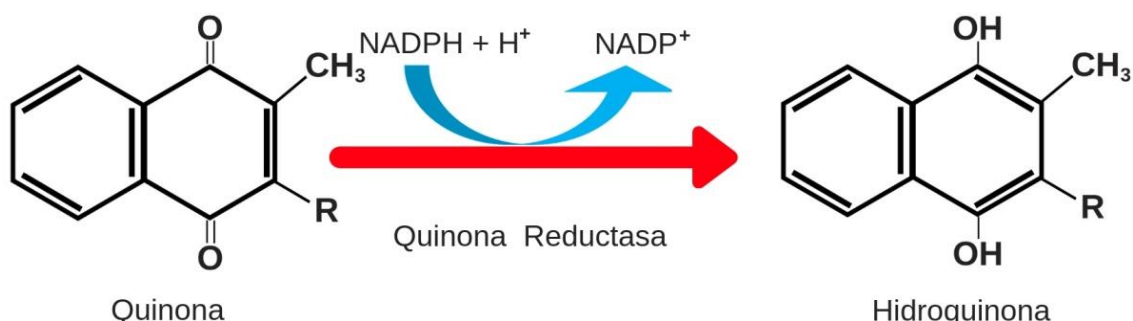


Figura 11. Transformació de quinona a hidroquinona amb l'enzim reductasa.

Seguidament, la hidroquinona s'oxida a vitamina K epòxid, interactuant amb l'enzim γ -glutamil-carboxilasa. En la reacció, residus d'àcid glutàmic (Glu) provinents de proteïnes dependents de la vitamina K, són carboxilats a γ -carboxiglutamat (Gla). En la reacció es capta oxigen molecular (O_2), diòxid de carboni (CO_2) i s'allibera una molècula d'aigua (H_2O). L'oxigen trencarà els grups alcohol (OH) i formarà aigua, a més a més d'un pont entre dos posicions de la molècula vitamina K epòxid (Figura 12). Cal esmentar que els residus de γ -carboxiglutamat formen part dels factors de coagulació.

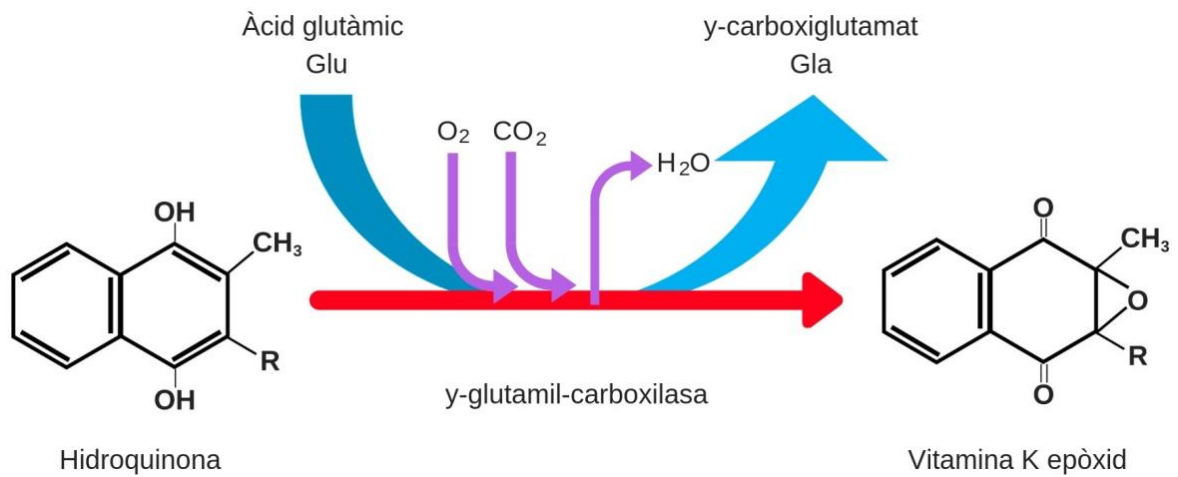


Figura 12. Transformació de hidroquinona a vitamina K epòxid. L'enzim y-glutamil-carboxilasa capta O₂, CO₂ i allibera H₂O per a convertir àcid glutàmic en y-carboxiglutamat.

Amb la següent reacció es tanca el cicle de la vitamina K. L'enzim epòxid reductasa redueix la vitamina K epòxid a quinona (Figura 13), al trencar el pont amb l'oxigen que es presenta en la vitamina K epòxid. Amb aquesta reacció es torna a la molècula inicial permetent que el cicle torni a començar.

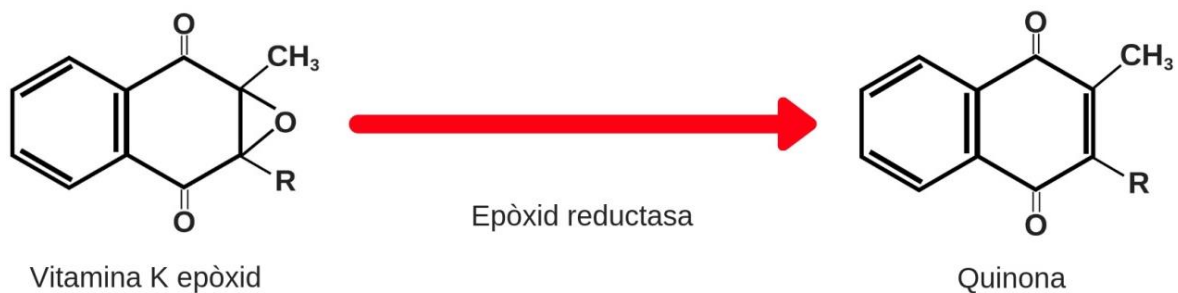


Figura 13. Transformació vitamina K epòxid a Quinona. Mitjançant l'enzim Epòxid reductada

En la següent imatge, es pot observar el cicle complet de la vitamina K. Totes les reaccions, els enzims i, molècules aportades i alliberades, estan indicades i representades (Figura 14).

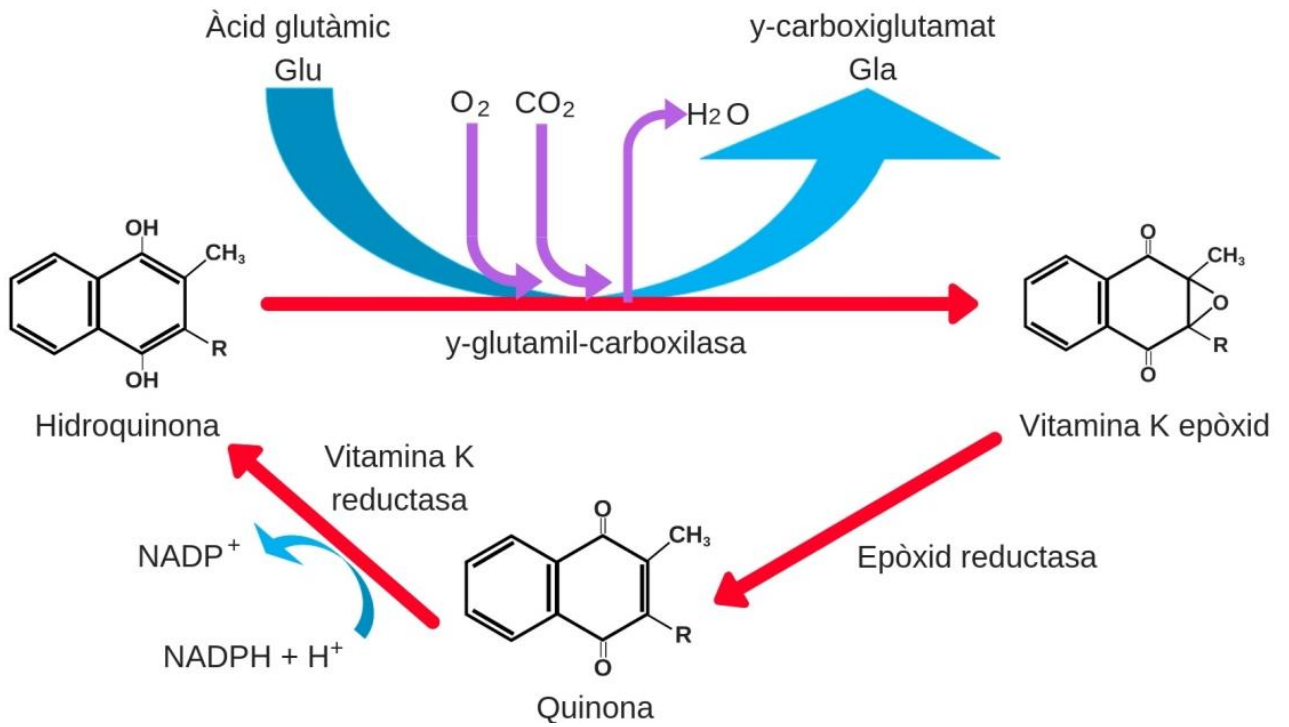


Figura 14. Cicle complet de la vitamina K.

3.2.2- Efecte del Sintrom en el cicle de la vitamina K

El Sintrom actua sobre els enzims vitamina K reductasa i epòxid reductasa. El seu efecte és major sobre l'epòxid reductasa (també conegut com VKOR). I, concretament sobre una subunitat d'aquest enzim, VKORC1. Al inhibir aquest enzim, no es pot produir el reciclatge cicle de la vitamina K a partir de petites quantitats emmagatzemades pel cos o, per la ingesta de la vitamina a través de la dieta. Al no formar-se γ -carboxiglutamat els factors de coagulació no es formen correctament, causant així una disminució de l'efecte coagulant de la sang.

En la imatge següent es pot observar el cicle complet de la vitamina K amb les vies on actua el Sintrom indicades (Figura 15). Es pot comprendre que si una de les reaccions no es produeix el cicle es trenca plenament.

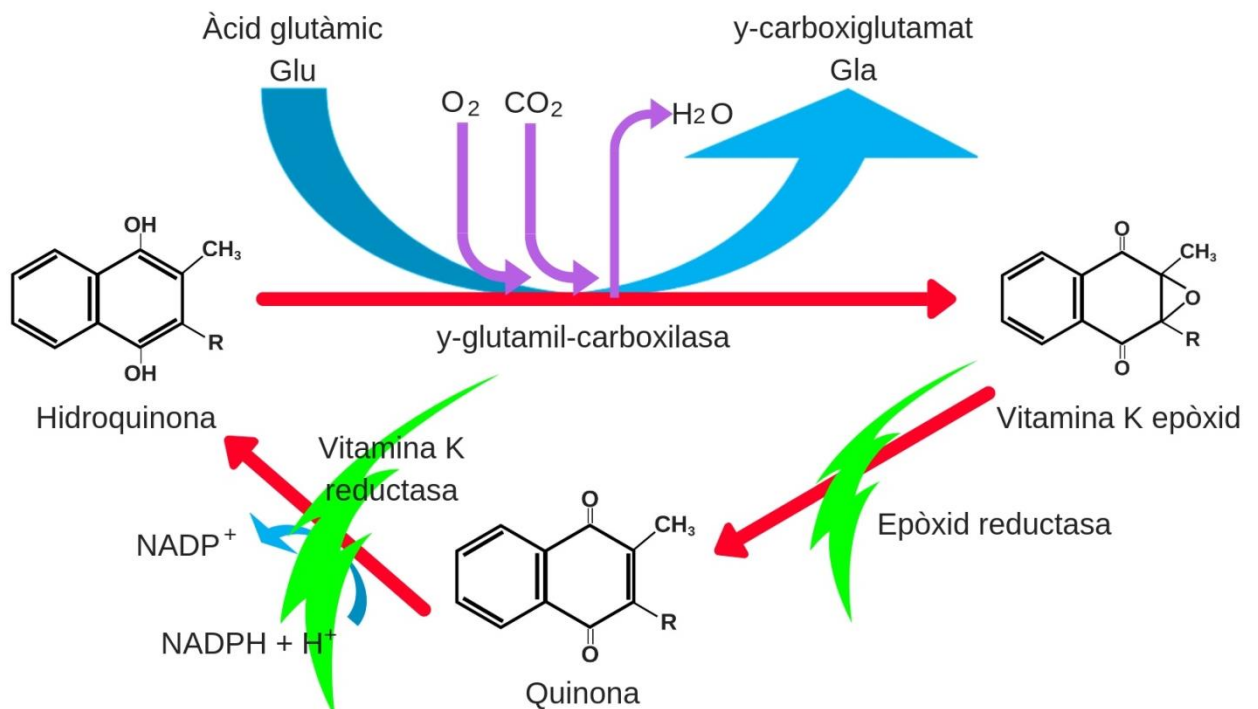


Figura 15. Cicle de la vitamina K amb les vies que son interrompudes per l'efecte del Sintrom indicades en color verd.

4- Interaccions

El Sintrom és un medicament que pot donar lloc a moltes interaccions, algunes de rellevància clínica. Els mecanismes més importants relacionats amb aquestes interaccions són: trastorns d'absorció, inhibició o, inducció del sistema enzimàtic metabolitzant i una disponibilitat reduïda de la vitamina K. Al començar o deixar de prendre un medicament s'ha de portar un control estricte per a poder notificar de possibles interaccions.

-Inductors enzimàtics: hi ha estudis en què s'ha registrat una inhibició de l'efecte anticoagulant per inducció del seu metabolisme hepàtic quan s'administra conjuntament amb: aminoglutetimida, griseofulvina, i rifampicina.

-Inhibidors enzimàtics: hi ha estudis en què s'ha registrat una potenciació de l'efecte anticoagulant, amb risc d'hemorràgies, a causa d'una inhibició del seu metabolisme hepàtic, quan s'administra conjuntament amb: antiarítmics (amiodarona), antibacterians (ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, perfloxacino, i cloramfenicol), capecitabina, ciclosporina, cimetidina, fluconazol, tamoxifèn, i viloxacina.

-Desplaçament de la unió a proteïnes plasmàtiques: fàrmacs que desplacen als anticoagulants de la seva unió a proteïnes plasmàtiques, potenciant de l'activitat anticoagulant: àcid nalidíxic, antiinflamatoris no esteroïdals (fenilbutazona, flurbiprofèn, i piroxicam), benziodarona, carnitina, i miconazol. Hi ha algun estudi amb clorpropamida en què s'ha registrat augment de la vida mitjana de l'antidiabètic, amb possible potenciació de el seu efecte, per desplaçament de la seva unió a proteïnes plasmàtiques.

-Disminució de la vitamina K: disminució de la disponibilitat de la vitamina K, amb la consegüent potenciació de l'activitat anticoagulant: hormones tiroïdals (levotiroxina i liotironina) i, penicil·lines.

- Disminució dels factors de coagulació: fàrmacs que disminueixen la síntesi de factors de coagulació, potenciant l'efecte anticoagulant: danazol, paracetamol (especialment a altes dosis, per la qual cosa es considera alternativa terapèutica als salicilats), quinina, i vitamina E (tocoferol).

-Acarbosa: Hi ha un estudi en el què s'ha registrat una possible potenciació de l'efecte anticoagulant, malgrat que no s'ha establert el mecanisme.

-Anticancerosos (azatioprina i mercaptopurina): hi ha algun estudi en què s'ha registrat una disminució de l'efecte anticoagulant, per possible antagonisme dels efectes dels fàrmacs.

-Anticonceptius orals: Hi ha estudis en què s'ha registrat disminució de l'efecte anticoagulant encara en altres s'ha potenciat aquest efecte. Això sembla ser a causa del balanç entre diversos efectes del component estrogènic dels anticonceptius. Pot predominar el seu efecte procoagulant mitjançant un augment de la síntesi de factors de coagulació, o el seu efecte anticoagulant per inhibició del metabolisme hepàtic de l'anticoagulant.

-Corticosteroides: l'administració de corticosteroides a altes dosis podria augmentar o disminuir els efectes del anticoagulant. No hi ha dades que permetin establir amb seguretat els efectes dels corticoides a baixa o moderada dosi sobre el temps en el sang triga a coagular.

- **Estatines:** s'ha descrit un cas de potenciació de l'efecte anticoagulant amb simvastatina. Lovastatina, fluvastatina i atorvastatina (molt lleugerament) potencien els efectes de l'anticoagulant.

- **Àcid fusídic:** possible augment de l'activitat anticoagulant. Es desconeix fins al moment el mecanisme d'aquesta possible interacció.

-Raloxifè: hi ha algun cas en el qual s'ha registrat una possible disminució del temps de la protrombina, tot i que encara no s'ha establert el mecanisme en el que interactua.

-Salicilats (àcid acetilsalicílic i diflunisal): hi ha estudis en què s'ha registrat una possible potenciació de l'efecte anticoagulant, amb alt risc d'hemorràgia.

-Tetraciclins (doxiciclina): hi ha casos estudiats en el quals s'ha registrat potenciació de l'efecte anticoagulant (amb risc d'hemorràgia), per addició als seus efectes hipotrombinèmics.

5- Casos en què s'utilitza Sintrom

El Sintrom s'utilitza en diferents casos com poden ser: profilaxis i tractament de tromboembolisme venós, fibril·lació atrial, post infart de miocardi, pròtesis valvulars cardíaques i vàlvules cardíaques mecàniques, miocardiopatia dilatada, nounats, tractament de deficiències congèniques greus de les proteïnes C i S.

5.1- Profilaxis⁸ i tractament de tromboembolisme venós

El tromboembolisme venós és una afecció mortal, en que es forma un trombe en un vas sanguini sà (trombosis). Aquest es desplaça (èmbol) pel sistema circulatori fins a aturar-se en un vas sanguini interrompent el reg sanguini a la zona afectada (embòlia). Pot ocórrer en qualsevol moment de la vida, no importa l'edat de la persona. És diferència dos tipus de tromboembolisme venós: el superficial i el profund.

El tromboembolisme venós superficial, en molts casos, va associat a flebitis (inflament de les parets dels vasos sanguinis). Aquest, es presenta en un vas sanguini molt proper a la pell. En canvi, el tromboembolisme venós profund ocorre quan el trombe es forma en un vas sanguini en la part profunda del cos (molt llunyà a l'epidermis). Aquest és més present que el superficial i, causa més morts.

El Sintrom s'utilitza per a disminuir el nivell de coagulació de la sang i així evitar la formació de trombes en vasos sanguinis sans.

5.2- Fibril·lació atrial

La fibril·lació atrial és l'arítmia cardíaca crònica més freqüent en la nostra població. Les arítmies cardíaques són alteracions del ritme normal del cor i es solen diagnosticar realitzant un electrocardiograma. Hi

ha molts tipus d'arítmies, però, sense cap dubte, la fibril·lació atrial és una de les més importants. En aquesta arítmia el batec normal del cor amb contracció de les aurícules⁹ és reemplaçada per unes estimulacions extremadament ràpides i irregulars (Figura 16). Això porta al fet que les aurícules tant el dreta com l'esquerra, no puguin tenir una contracció adequada. Els batecs cardíacs es fan irregulars i ràpids.

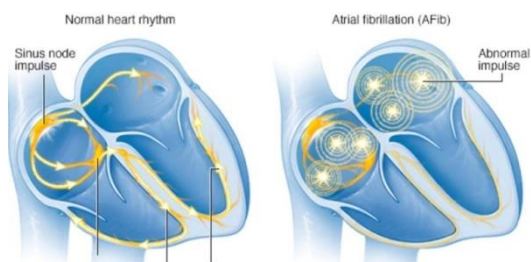


Figura 16. A la dreta batec d'un cor sa. A l'esquerra impulsos a les aurícules d'un cos amb fibril·lació atrial.

⁸ Conjunt de mesures que es prenen per protegir o preservar de les malalties.

⁹ Cavitat del cor, situada sobre cadascun dels ventricles, que rep la sang de les venes.

La freqüència de fibril·lació atrial es pot presentar a qualsevol edat, tot i que augmenta la possibilitat de tenir-la amb l'edat. Aproximadament, un 6% dels pacients de 60 anys poden patir-la, i un 8% dels pacients de 80 anys.

La fibril·lació atrial pot presentar-se com a conseqüència d'alta pressió, malalties de les arterials coronàries o de les vàlvules del cor, malalties pulmonars (com pot ser apnea del son) i malalties del pericardi¹⁰. Pot presentar-se agudament associada a cirurgies, embòlies pulmonars, pulmonies, hipertiroïdisme i a l'abús d'alcohol i altres estimulants cardíacs. Un petit percentatge dels pacients pot tenir fibril·lació atrial aïllada, no associada a cap altra malaltia. Però, en molts pacients es crònica independentment de la causa.

Per al diagnòstic d'aquesta malaltia es realitza un electrocardiograma. L'electrocardiograma és un estudi que permet registrar l'activitat elèctrica del cor, i d'aquesta manera, avaluar el ritme cardíac. Quan el pacient té fibril·lació atrial, s'observa un ritme cardíac completament irregular. Aquesta dada és suficient per a diagnosticar la infermetat.

En les imatges següents podem observar dos electrocardiogrames. El primer (Figura 17) correspon a una persona que no pateix fibril·lació atrial i, el segon d'una persona que si la pateix (Figura 18).



Figura 17. Electrocardiograma d'una persona que no pateix fibril·lació atrial.

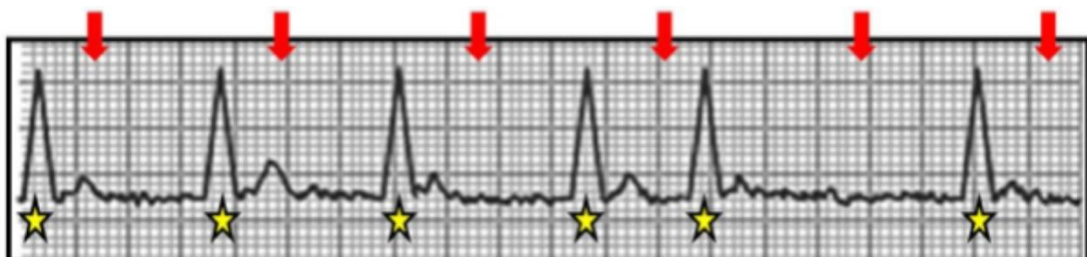


Figura 18. Electrocardiograma d'una persona que pateix fibril·lació atrial.

¹⁰ Membrana fibrosa doble que envolta el cor i la capa interior està revestida d'una membrana serosa.

Al primer electrocardiograma (Figura 17), pertanyent a una persona que no pateix fibril·lació atrial, es representa un ritme cardíac normal. Cada gran pic (assenyalat amb una fletxa vermella) representa un batec cardíac. No s'observa cap irregularitat entre pic i pic.

En canvi, al segon electrocardiograma (Figura 18), pertanyent a una persona que pateix fibril·lació atrial, mostra un ritme cardíac incorrecte. El batecs del cor son irregulars (assenyalats amb estrelles). Molt diferent del que seria el batec correcte (assenyalat amb fletxes vermelles), en cas de que la persona no patís fibril·lació atrial.

El Sintrom s'utilitza per a aquesta infermetat amb l'objectiu de disminuir el nivell de coagulació de la sang, per a que aquesta pugui fluir correctament per l'interior de les aurícules. Si la sang s'estanca, pot formar trombes. A les aurícules hi ha una petita cavitat anomenada "orejuela" on s'acostumen a formar els trombes (Figura 19). El problema és que aquests trombes poden desprendre's de l'aurícula i sortir cap al torrent circulatori. Quan això succeeix, el més freqüent és que arribin al cervell (embòlia cerebral), on en obstruir una artèria, produeix una lesió cerebral (accident cerebrovascular o ictus) que pot portar a una paràlisi d'una part del cos o la mort.

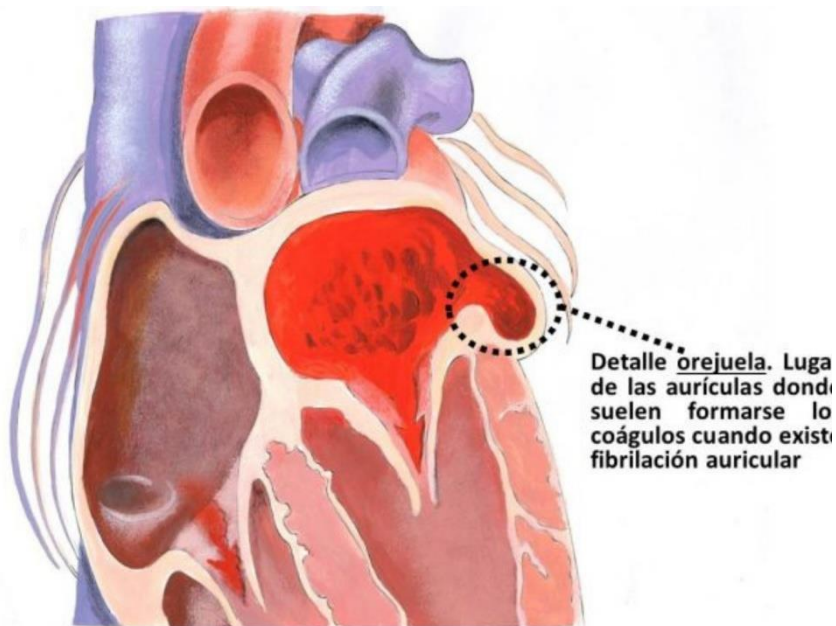


Figura 19. "Orejuela" petita cavitat on s'acostumen a formar trombes.

5.3- Post infart de miocardi

El infart de miocardi és un tipus de cardiopatia isquèmica, és a dir, una malaltia provocada pel deteriorament i l'obstrucció de les artèries del cor (arteriosclerosi coronària).

Es produeix a causa de l'acumulació de plaques de colesterol, lípids i cèl·lules inflamatòries a les parets d'aquestes artèries, provocant que el cor no rebi sang suficient.

El infart de miocardi, apareix de forma brusca i com a conseqüència de l'obstrucció completa d'alguna de les artèries del cor, a causa de la formació d'un coàgul. Les cèl·lules cardíaques de la zona afectada moren, com a conseqüència de la manca de reg sanguini. El dany és irreversible i pot causar la mort.

El Snitrom és utilitzat en el tractament de les persones que han patit un infart de miocardi. L'objectiu és disminuir els nivells de coagulació de la sang, fent així que la sang circuli millor per les artèries i les cavitats del cor i, evitar la possible futura obstrucció d'aquestes.

5.4- Pròtesis valvulars cardíaques i vàlvules cardíaques mecàniques

Les vàlvules cardíaques són estructures situades en el cor tenen la missió de permetre que la sang que circula ho faci en una direcció, però no en la contrària. Hi ha moments en què les vàlvules naturals estan tan deteriorades que cal recórrer a la seva reparació o substitució. En aquest moment s'ha d'utilitzar una pròtesi valvular.

Les vàlvules del cos solen presentar dos tipus de lesions, per les quals han de ser substituïdes:

- Estrenyiment o fusió de la vàlvula, també conegut com estenosi: dificulta l'obertura correcta de la vàlvula i el pas de la sang a través de la mateixa.
- Insuficiència o tancament defectuós: fa que la sang flueixi amb turbulències i en la direcció contrària. També es coneix com regurgitació o reflux.

De la mateixa manera, la pròtesi de vàlvula cardíaca pot patir diverses malalties que requereixen la substitució de la vàlvula:

- Malalties congènites del cor amb deformitats valvulars.
- Lesions produïdes per la febre reumàtica.
- Lesions degeneratives per desgast i calcificació, sobretot, en persones grans.
Per exemple: estenosi aòrtica calcificada i insuficiència de la vàlvula mitral.

A més a més, podem distingir dos tipus diferents de pròtesis valvulars cardíacaques: mecàniques i biològiques.

Les mecàniques (Figura 20) estan fabricades amb materials com plàstics, metalls i els models més recents estan constituïts per un petit cilindre de carbó pirolític¹¹. Són molt poc trombogèniques, és a dir, tenen molt poca tendència a produir trombes. Comencen a presentar desgast després d'uns 80 anys de funcionament. No obstant això, amb el temps, aquestes pròtesis s'obstrueixen, de manera que els pacients necessiten prendre diàriament, i crònicament, anticoagulants orals. En general tenen una vida útil de 20 a 30 anys.

Les biològiques (Figura 21) estan fetes de teixit animal o humà. Es recomanen en pacients que no desitgen prendre anticoagulants o volen seguir amb la pràctica d'esports de risc. També en els qui tinguin problemes mèdics addicionals com una úlcera a l'estómac, malalties preexistents de la coagulació o qui tingui una edat molt avançada. També en dones que vulguin gestar ja que no han de prendre anticoagulants pel risc de malformacions fetals, degut a que tenen molt poca tendència a formar trombosi sense anticoagulants.



Figura 20. Vàlvules mecàniques.



Figura 21. Vàlvules biològiques.

¹¹ Grafit bombardejat amb àtoms de carbó a molt altes temperatures, és gairebé tan dur com el diamant.

5.5- Miocardiopatia dilatada

La miocardiopatia dilatada és una malaltia del múscul del cor que danya progressivament el teixit muscular que conforma les cavitats de bombament del cor. Generalment comença en la cavitat de bombament principal del cor, el ventricle esquerre. El ventricle s'estira i es redueix (dilata), de manera que no pot bombar sang de la mateixa manera que ho fa un cor sa.

Per compensar la debilitat del cor, l'organisme intenta retenir líquids. Això produeix un augment del volum de sang que, en les fases inicials de la malaltia, podrà compensar el debilitament del cor, però, a llarg termini, va conduir a un engrandiment o dilatació de les cavitats del cor per a albergar aquest major volum sanguini .

La miocardiopatia dilatada, pot presentar diverses complicacions altament perilloses per a l'organisme. Aquestes són:

- Insuficiència cardíaca. Un flux sanguini deficient des del ventricle esquerre pot derivar en una insuficiència cardíaca. És possible que el cor no estigui en condicions de subministrar al cos la sang que necessita per funcionar correctament.

- Insuficiència valvular cardíaca. El engrandiment del ventricle esquerre pot dificultar el tancament de les vàlvules cardíques, i causar així un reflux sanguini i reduir l'eficàcia de bombeig del cor.

- Acumulació de líquids. L'acumulació de líquids pot produir en els pulmons, abdomen, cames i peus un unflant.

- Ritmes cardíacs anormals. Els canvis en l'estructura cardíaca i en la pressió de les cavitats del cor poden derivar en l'aparició d'arítmies.

- Aturada cardíaca sobtada. Una cardiomiopatia dilatada pot fer que el cor deixi de bategar en forma sobtada.

- Trombes sanguinis. L'estancament de sang en el ventricle esquerre pot derivar en trombes sanguinis.

En la imatge següent (Figura 22) podem observar la diferència entre un cor sa i un cor amb miocardiopatia dilatada. El cor de la dreta pertany a una persona sana, té la forma i mida corresponent i, funciona correctament. D'altra banda, el cor de la esquerra pertany a una persona que pateix miocardiopatia dilatada. Destaca la grandària d'un dels ventricles, fet que fa que funcioni incorrectament.

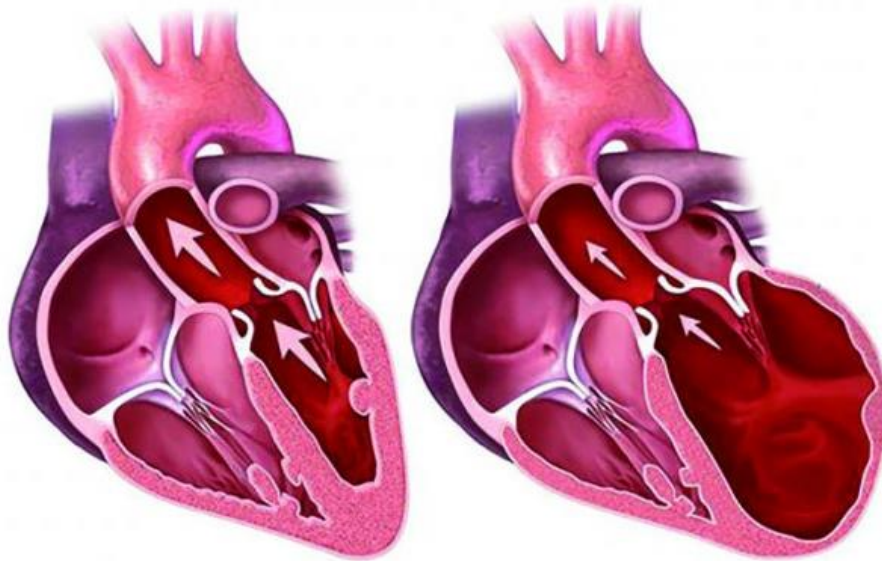


Figura 22. A la dreta, cor sa. A l'esquerra, cor amb miocardiopatia dilatada.

En aquest cas, s'utilitza Sintrom per a evitar la formació de trombes quan la sang s'estanca en els ventricle, amb la qual cosa evita el risc d'embòlia. A més a més, si la sang és més líquida el cor no ha de fer tant esforç per a bombejar-la que si fos més coagulada. Llavors, s'afavoreix el subministrament de sang a tot l'organisme.

5.6- Nounats

Un nounat és un infant que té 27 dies o menys de vida, des del seu naixement, ja sigui per part o per cesària. La definició d'aquest període és important perquè representa una etapa molt curta de la vida, però, en ella succeeixen canvis molt ràpids que poden derivar en conseqüències importants per a la resta de la vida del nadó.

Quan el nadó es troba encara es troba en el cos de la mare, es troba connectat pel cordó umbilical a la placenta. A través dels vasos sanguinis del cordó umbilical, el fetus rep de la mare la nutrició, l'oxigen i les funcions vitals indispensables per al seu desenvolupament mitjançant la placenta.

El sistema circulatori fetal utilitza dos derivacions de dreta a esquerra, són petits passatges que dirigeixen la sang que necessita oxigen. El propòsit d'aquestes derivacions és proporcionar oxigen a certes parts del cos, principalment als pulmons i el fetge, que no estan completament desenvolupats quan el fetus encara es troba en l'úter.

L'oxigen i els nutrients de la sang de la mare es transfereixen al fetus mitjançant la placenta. La sang enriquida flueix a través del cordó umbilical fins al fetge i es divideix en tres direccions. Després, la sang arriba a la vena cava inferior, una vena principal connectada al cor. La major part de la sang passa pel ductus venosus, una altra derivació que transporta la sang altament oxigenada a través del fetge fins a la vena cava inferior i després cap a l'aurícula dreta del cor. Una quantitat petita d'aquesta sang va directe al fetge per aportar l'oxigen i els nutrients que necessita.

En la imatge següent (Figura 23) podem observar el sistema de cardiovascular fetal.

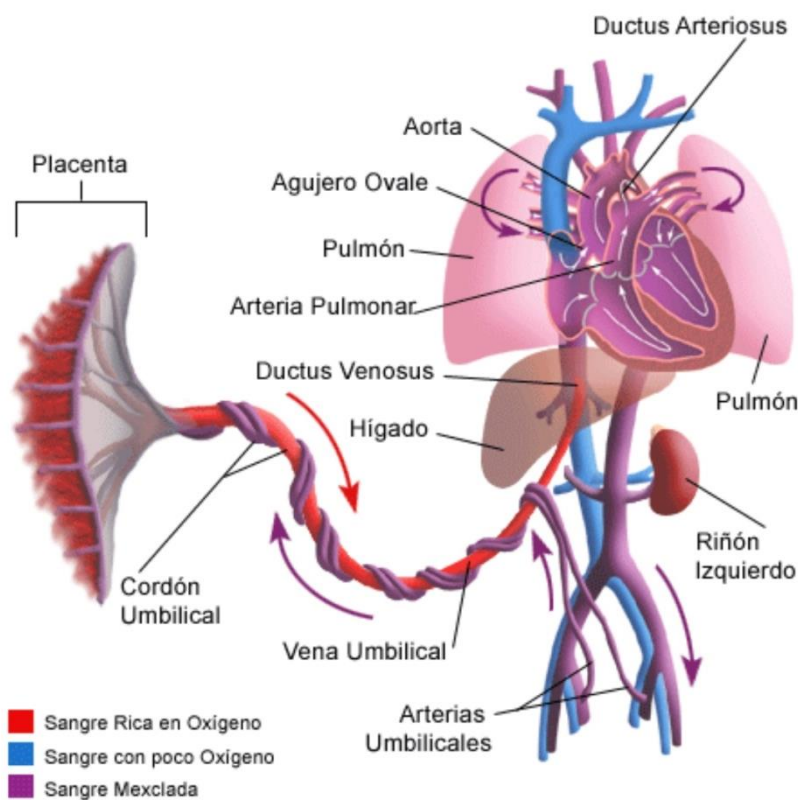


Figura 23. Sistema cardiovascular fetal.

En el cor del fetus, primerament, la sang entra a l'aurícula dreta. Quan la sang entra a l'aurícula dreta, la major part flueix a través del **foramen oval** fins a l'aurícula esquerra. Seguidament, la sang passa al ventricle esquerre i a l'aorta.

Des de l'aorta, la sang s'envia al cervell. Després de circular-hi, torna a l'aurícula dreta del cor a través de la vena cava superior.

En el fetus, la placenta ocupa la funció de la respiració, en lloc dels pulmons. Com a resultat, només una petita quantitat de la sang continua fins als pulmons. La

major part d'aquesta sang es desvia cap a els pulmons a través del ductus arteriosus fins l'aorta.

Després, aquesta sang entra a les artèries umbilicals i flueix dins de la placenta. A la placenta, el diòxid de carboni i les deixalles s'alliberen dins el sistema circulatori de la mare, i l'oxigen i els nutrients de la sang de la mare s'alliberen dins de la sang del fetus.

Quan el nadó neix, el cordó umbilical es talla i deixa de rebre oxigen i nutrients de la mare. Els pulmons comencen a expandir-se amb les primeres respiracions. A mesura que s'expandeixen els pulmons. Un augment en la pressió sanguínia del nadó i una reducció important en la pressió pulmonar redueix la necessitat que el ductus arteriosus derivi la sang. Aquests canvis augmenten la pressió en l'aurícula esquerra del cor, la qual cosa minimitza la pressió en l'aurícula dreta. El canvi de pressió permet que el foramen oval es tanqui.

La transició de la circulació fetal a la circulació del nounat es completa amb el tancament del ductus arteriosus i el foramen oval¹².

Actualment, molts nounats tenen problemes a l'hora de fer la transició de la circulació fetal a la circulació d'un nadó. Per a evitar que el seu cor trobi la sang massa coagulada i no tingui força per a bombejar-la per tot el cos, s'administra Sintrom.

5.7- Tractament de deficiències congèniques greus de les proteïnes C i S

La deficiència de proteïnes C i S és una malaltia del grup de les trombofílies, és a dir, afavoreix a la formació de trombes. És hereditària de caràcter autosòmic recessiu. Es presenta des del moment del naixement.

Les proteïnes C i S eviten la formació de trombes en el corrent sanguini. Si hi ha una disminució o una deficiència d'aquestes, es formen trombes en el sistema cardiovascular.

Per a fer la funció d'aquestes dos proteïnes, s'administra Sintrom. L'efecte anticoagulant d'aquest fàrmac, disminueix l'alt risc de trombosi que havia creat les deficiències congèniques greus de les proteïnes C o S.

¹² Obertura a la paret interauricular de la cavitat cardíaca que durant la vida intrauterina permet el pas de la sang des de l'aurícula dreta a l'aurícula esquerra.

6- Tractament i controls

El Sintrom és un fàrmac que requereix d'un gran control per al seu correcte funcionament. Cada cert temps es fan controls per a observar la efectivitat del tractament.

Al començament del tractament, es porta un control molt exhaustiu per a seguir la evolució del pacient. Quan ja s'estabilitza al pacient amb la dosi adequada, els controls es realitzen, depenent de cada situació, cada més.

6.1- Controls

Per a saber la dosi exacta que s'ha d'administrar a cada pacient es realitza la prova de l'INR (*International Normalized Ratio*). Aquesta prova determina el temps que triga la sang a coagular-se. El INR es calcula amb la formula següent:

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Temps que triga en coagular la sang del pacient}}{\text{Temps control de la coagulació de la sang}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI és l'índex de sensibilitat internacional que és 1, o molt proper a 1

L'INR d'una persona sana es troba entre 0,9 i 1,3.

Aquesta prova es realitza extraient amb una petita punxada, una gota de sang de la punta del dit. Aquesta gota es col·loca sobre una petita superfície encastada a un coagulòmetre (Figura 24). Aquest aparell disposa d'una petita pantalla on se'ns mostrarà l'INR del pacient.



Figura 24. Coagulòmetre.

Quan un pacient comença amb tractament anticoagulant, primerament se li realitza un anàlisi de sang per a poder detectar possibles anomalies de la sang i els nivells de colesterol, entre altres.

Seguidament es realitza la prova d'INR. Segons la malaltia que pateixi, se li administrarà una quantitat concreta de Sintrom. La pastilla pot ser de 1 o 4 mil·ligrams. La de 4 està perfectament diferenciada en 4 parts, cadascuna d'un mil·ligram, per a

facilitar la ingesta d'aquesta. Els controls sempre parteixen amb una dosi de dos mil·ligrams.

Als tres dies de començar el tractament, per primer cop, el pacient haurà de tornar al centre sanitari per a realitzar un altre control. Els encarregats de fer els controls, li faran la prova d'INR i, observaran la seva evolució amb la dosi administrada. Aquest procés el repetiran fins a trobar la dosi adequada al pacient. Un cop l'hagin trobat, es realitzaran controls un control per setmana durant un més per a observar l'evolució amb el tractament.

Un cop s'hagi trobat la dosi idònia per al pacient, es realitzaran controls un cop al més. Tot i que, poden haver factors que avancin el dia del control. Aquests poden ser febre alta i gastroenteritis. El control sempre es realitza pel mati i en dejuni.

6.2- Posologia¹³

La dosis del medicament s'ajusta en base a l'INR. Depenent de la malaltia que pateixi el pacient, s'haurà d'ajustar a uns nivells d'INR. Aquests poden anar des de 2,0 a 3,5, o fins i tot en alguns casos fins a 4,5. Dins d'aquest marge, la majoria de pacients no presenta rics ni d'hemorràgia ni de trombosi.

Indicació d'INR recomanat per a cada malaltia:

- Profilaxis i tractament de tromboembolisme venós: 2,0 – 3,0. Excepte en cas de en pacients amb síndrome antifosfolípid, llavors: 2,5 – 3,5.
- Fibril·lació atrial: 2,0 – 3,0.
- Post infart de miocardi: 2,0 – 3,0.
- Pròtesis valvulars cardíques: 2,0 – 3,0.
- Vàlvules cardíques mecàniques: 2,5 – 3,5. Excepte en pacients amb pròtesis aòrtiques de doble hemidisc: 2,0 – 3,0.
- Miocardiopatia dilatada: 2,0 – 3,5.
- Nounats: 0,2 mg/Kg
- Tractament de deficiències congèniques de proteïnes C i S: 2,5 – 3,5

¹³ Determinació de les dosis en què s'han d'administrar els medicaments.

6.3- Pauta mèdica

Per a informar al pacients la dosi diària que han de prendre, se'ls proporciona una pauta mèdica, on hi ha molta informació rellevant.

En la part superior de la pauta, trobem les dades del centre sanitari on es realitza el control , les dades personals del pacient, i la data d'inici del tractament.

La pauta ens informa del fàrmac que es subministra i la seva dosi. També indica l'INR resultant de la prova i la data del dia del control. A més a més, ens indica el diagnòstic del pacient i el seu rang òptim d'INR.

A la part central de la pauta, trobem un petit historial amb informació pertanyent a altres controls. Precisament, ens informa de la data, l'INR i la dosi dels quatre últims controls, per a podem observar com evoluciona el tractament.

El què més crida l'atenció, és la representació d'un calendari amb la dosi que s'ha de prendre cada dia. Esta format per caselles on cadascuna correspon a un dia diferent. A més a més, trobem un dibuix de la quantitat de pastilla que s'ha de prendre cada dia .

Finalment, a la part inferior de la pauta trobem el dia en que s'ha de realitzar el pròxim control, on es proporcionarà al pacient una nova pauta.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Consultes telefòniques: 973-248100 Ext. 2359 de 9:00 a 14:00 hores

S.I.P.2: AR-9174
FONSECA LORENZO, SARA
Edat: 70 (01/09/1947) Pes: 55
Domicili:
Població:
Telèfon:
CIP:
Historia:

Fàrmac: SINTROM 4mg DIV-4
Data: 05/06/2018 09:02:32
INR: 2.3 **Dosi:** 13.0
Diag 1: Pròtesis mecàniques
Diag 2: Aòrtica y Mitral. Enfermedad coronaria 2 vasos. HTA
Rang INR: 2.5 - 3.5
Inici tractament: 23/07/2005

| Data | INR | Dosi | Fàrmac |
|---------------------|-----|------|-------------------|
| 22/05/2018 09:06:21 | 2.3 | 13.0 | SINTROM 4mg DIV-4 |
| 08/05/2018 08:44:54 | 4.1 | 12.0 | SINTROM 4mg DIV-4 |
| 17/04/2018 08:45:27 | 3.5 | 13.0 | SINTROM 4mg DIV-4 |
| 27/03/2018 08:55:37 | 3.1 | 13.0 | SINTROM 4mg DIV-4 |

| Dilluns | Dimarts | Dimecres | Dijous | Divendres | Dissabte | Diumenge |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 05/06/2018 Pren: 1/2 | 06/06/2018 Pren: 1/2 | 07/06/2018 Pren: 1/2 | 08/06/2018 Pren: 1/2 | 09/06/2018 Pren: 1/2 | 10/06/2018 Pren: 1/4 |
| 11/06/2018 Pren: 1/2 | 12/06/2018 Pren: 1/2 | 13/06/2018 Pren: 1/2 | 14/06/2018 Pren: 1/2 | 15/06/2018 Pren: 1/2 | 16/06/2018 Pren: 1/2 | 17/06/2018 Pren: 1/4 |
| 18/06/2018 Pren: 1/2 | 19/06/2018 Pren: 1/2 | 20/06/2018 Pren: 1/2 | 21/06/2018 Pren: 1/2 | 22/06/2018 Pren: 1/2 | 23/06/2018 Pren: 1/2 | 24/06/2018 Pren: 1/4 |
| 25/06/2018 Pren: 1/2 | 26/06/2018 CONTROL | | | | | |

Pròxim control: 26/06/2018
Centre: HUAV - Consulta Hemostasia (Telèfon: 973248100)

Notes sobre medicament:

Figura 25. Pauta mèdica de la meua iaia.

7- Precaucions

El Sintrom és un fàrmac que degut a la seva complexitat, el pacient a de tenir moltes precaucions al prendre'l. S'ha de tenir molta cura amb els aliments que se ingesta, ja que poden potenciar o disminuir l'efecte anticoagulant. Així com a dietes i trastorns alimentaris. A més a més, cal parar molta atenció a possibles malalties secundaries derivades del tractament anticoagulant, intervencions quirúrgiques, accidents, oblots, viatges, visites odontològiques i, dónes embarassades.

7.1- Alimentació

Els pacients que prenen Sintrom han de tenir especial cura amb aquells aliments en els que en la seva composició es trobi la vitamina K, ja que la principal acció d'aquest medicament és contra aquesta vitamina. Per aquesta raó tenim de conèixer el contingut en vitamina K dels aliments que consumim.

Un augment de vitamina K disminueix l'efecte del fàrmac, el que comportaria un augment del risc de trombes. D'altra banda, si es redueix bruscament la ingesta d'aliments rics en vitamina K, l'efecte del medicament augment, és a dir, un augment del risc d'hemorràgia.

7.1.1- Aliments i vitamina K

Aliments amb alt contingut en vitamina K, que per tant disminueix l'efecte del fàrmac: te verd i vegetals de fulles verdes (espinacs, cols de Brussel·les, col, bròquil, tomàquet verd, enciam de fulla vermella, julivert, naps, bledes, etc), mostassa en gra, oli de soja i maionesa.

Aliments amb contingut mitjà en vitamina K: espàrrecs, pèsols, enciam verd, margarina. L'oli d'oliva verge aporta més vitamina K que el gira-sol, però és més saludable.

Aliments amb baix contingut en vitamina K, que per tant augmenten l'efecte del fàrmac: mongeta tendra, pastanaga, api, blat de moro, albergínia, xampinyó, ceba, pebrot verd, patata, carbassa, tomàquet, cogombres, albergínies, poma, plàtan, meló, raïm, llimona, taronja, cafè, te negre, oli de blat de moro, oli de gira-sol, arròs, cereals, mel.



Figura 26. Bròquil. Aliment amb alt contingut en vitamina K.

7.1.2- Dietes i trastorns alimentaris

Els pacients que prenen Sintrom han de mantenir una dieta mediterrània variada amb: fruites fresques, peix, cereals (pastes, arròs, pa integral), fruits secs, llegums (dos o tres cops per setmana) i làctics (preferiblement semi o desnatats).

S'ha de tenir un consum moderat de cervesa i vi (un got al dia). Ja que un consum elevat d'alcohol pot augmentar l'efecte de l'anticoagulant i tenir altres efectes negatius per a la salut.

Les dietes a base de vegetals, com poden ser vegetarianes, veganes o crudi-veganes, són totalment perjudicials. Això és degut a que aquestes dietes es basen en aliments rics en vitamina K. Fet que fa un augment d'aquesta vitamina al cos i per tant una gran disminució de l'efecte anticoagulant.

També s'ha de tenir molta cura amb productes d'herboristeria i dietètics. Principalment en les infusions ja que aquestes tenen un alt contingut en vitamina, fet que produeix una disminució de l'efecte del fàrmac.

D'altra banda, els trastorns alimentaris que ja són prou perjudicials per a la salut de qualsevol individu, per a les persones amb tractament anticoagulant ho són encara més.

Quan una persona té un trastorn alimentari sigui del tipus que sigui, al seu cos hi ha una gran falta d'aliments i per tant presenta una carència important de nutrients. Aquest fet, sumat a la debilitat física en la que es troba el pacient i al tractament anticoagulant, pot esdevenir en un major efecte del fàrmac i provocar hemorràgies al pacient

7.2- Possibles reaccions adverses

L'hemorràgia és la reacció adversa més freqüent i greu. Pot ocórrer en qualsevol lloc i, el risc depèn de múltiples factors entre els quals es troba la intensitat de l'anticoagulació, la susceptibilitat del pacient, la dieta, i la medicació concomitant.

Així, podem diferenciar les reaccions adverses segons siguin

-Cardiovascular: angina de pit, dolor precordial, edema, xoc hipovolèmic, hipotensió síncope i, vasculitis

-Sistema nerviós: vertigen, astènia i cefalea.

-Dermatològiques: alopecia, erupció bullosa, dermatitis, erupcions exantemàtiques, urticària, necrosi cutània i, gangrena (sol aparèixer entre el tercer i vuitè dia de començar el tractament de dèficit de proteïna C i S).

-Gastrointestinals: rampes abdominals, dolor abdominal i, úlcera bucal.

-Genitourinàries: hematúria i priapisme.

-Hepatobiliars: augment de transaminases.

-Metabòlics: augment de l'excreció d'àcid úric.

-Neuromusculars: dolor osteomuscular, miàlgia, parestèsia i miastènia.

-Generals: intolerància al fred.

7.3- Embaràs

L'ús de Sintrom durant el primer trimestre embaràs comporta un risc significatiu per al fetus.

L'exposició entre la sisena i novena setmanes de gestació, pot produir la síndrome warfarinic fetal (caracteritzat per hipoplàsia nasal, principalment entre d'altres defectes) amb una incidència del 25% o major.

Alguns defectes es caracteritzen per la deformació i cicatrització amb un creixement defectuós del teixit cerebral. També poden ocórrer avortaments espontanis i mort del nounat durant el part.

Els anticoagulants orals travessen la placenta, amb risc d'hemorràgia fetal o placentària. Quan s'administren setmanes abans del part, en cas de teràpia anticoagulant imprescindible, es recomana l'ús d'heparina de baix pes molecular durant tot embaràs.

7.4- Dentista

Abans d'anar al dentista s'ha de tenir un control del tractament anticoagulant oral recent (menys d'una setmana).

En cas d'**extracció dentària** es recomana:

- Que cap pacient suspendre el tractament per una extracció dentària
- Si ha patit un infart, ha de recordar al dentista que utilitzi un anestèsic diferent de l'adrenalina.
- Realitzar bona hemostàsia local amb punt de sutura i hemostàtics locals.
- Pressió local mantenint-la durant almenys 15 minuts
- Aplicar fred a la zona el dia de l'extracció
- Ingerir aliments suaus i no calents durant dos o tres dies.
- Glopejar amb hemostàtics locals cada 6 hores durant dos o tres dies
- Si apareix un flegmó, que s'acudeixi al metge de capçalera

En cas de neteges bucals es recomana glopejar amb hemostàtics locals mentre duri el sangnat.

En els pacients que pateixen del cor, a més a més s'ha de prevenir la infecció de les vàlvules (endocarditis) amb antibiòtics. S'ha de realitzar en extraccions dentàries, manipulacions de genives, col·locació d'implants, en endodòncia, neteja bucal, col·locació de bandes d'ortodòncia i injeccions d'anestèsia local.

7.5- Situacions especials

- Intervenció quirúrgica

En cas d'una intervenció quirúrgica, el pacient que pren anticoagulants ha de notificar als metges del tractament que porta.

Intervenir quirúrgicament a un pacient que pren Sintrom pot portar problemes en el moment de la cirurgia. Per això, una setmana abans es substituirà el Sintrom per heparina de baix pes molecular.

- Accident

Un simple accident, que causaria només una ferida a una persona no anticoagulada, pot provocar-li la mort a una persona que pren un anticoagulant. Això és degut a que en un accident es pot produir una hemorràgia, que si no s'atura d'immediat podria dessagnar al pacient anticoagulat.

- Oblits

Si un pacient s'oblida de prendre una dosi a l'hora de costum, la pot prendre més tard però sempre en el mateix dia. Però, mai prendre el doble de dosi per a contrastar la perduda.

En cas d'oblit, s'ha de comunicar el més aviat possible al centre mèdic on es realitzen els controls per a avançar la pròxima visita.

- Viatges

Abans d'anar de viatge s'ha de realitzar un control per a saber la dosi que haurà de prendre el pacient en la seva estada fora de la ciutat. Si el següent control cau en mig del viatge, haurà de fer el control en el centre mèdic més pròxim a la localitat en la que es trobi.

Si el pacient va a la platja, ha de tenir en compte:

- No estar massa temps al sol
- S'ha de protegir amb cremes
- Tenir cura amb el clima molt calorós ja que augmenta l'efecte del Sintrom.

8- Conclusions

- El Sintrom no cura, sinó que prevé infermetats.
- No es capaç de dissoldre coàguls formats, però si de no deixar que augmentin de mida.
- El seu principi actiu és acenocumarol.
- Una hemorràgia es un període de sagnat. Les podem classificar en segons el tipus de vas sanguini i, segons la localització de la sang.
- Un hematoma és una zona de decoloració de la pell on s'acumula sang no coagulada procedent d'una hemorràgia.
- Un coàgul és sang coagulada en un vas sanguini que presenta una ferida.
- Un trombe és una massa de sang coagulada encastada en un vas sanguini sà.
- Si aquest trombe es desprèn s'anomena èmbol.
- El Sintrom és un anticoagulant d'acció indirecta.
- Actua com "antivitamina K" inhibint el procés de gamma-carboxilació, que té lloc a les cèl·lules hepàtiques.
- Produeix els factors de coagulació defectuosos.
- La coagulació és deguda a un conjunt de reaccions en cascada en les quals participen els factors de coagulació i proteïnes.
- Hi ha dos models de cascada de coagulació: el de les vies intrínseca i extrínseca i, el model cel·lular.
- Al model de les vies intrínseca i extrínseca es diferencia el inici de la coagulació en dues parts diferents.
- Al model cel·lular, es dona molta importància a les interaccions entre les cèl·lules portadores de factor tissular, les plaquetes i els factors de la coagulació. . Es poden diferenciar tres fases: inici, amplificació i, propagació.
- El seu efecte es degut a la inhibició de certes reaccions que es produeixen en el cicle de la vitamina K.
- Actua sobre els enzims vitamina K reductasa i epòxid reductasa.
- Pot donar lloc a moltes interaccions.
- Al començar o deixar de prendre un medicament s'ha de portar un control estricte per a poder notificar de possibles interaccions.
- S'utilitza per a set casos diferents.
- El tromboembolisme venós és una afecció mortal, en que es forma un trombe en un vas sanguini sà (trombosis).

- A la fibril·lació atrial els batecs cardíacs són irregulars i ràpids, degut a una contracció inadequada de les aurícules.
- Hi ha dos tipus de vàlvules: mecàniques i biològiques.
- A la miocardiopatia dilatada, el cos es dilata per retenció de líquids, en aquest cas sang, i es poden formar trombes.
- Un fetus té un sistema cardiovascular diferent als nounats, nadons de 27 dies.
- El Sintrom és pres des de nounats fins a persones d'edat avançada, no té res a veure l'edat.
- El Sintrom disminueix l'alt risc de trombosi que havia creat les deficiències congèniques greus de les proteïnes C o S.
- El infart de miocardi és un tipus de cardiopatia isquèmica, és a dir, una malaltia provocada pel deteriorament i l'obstrucció de les artèries del cor.
- El Sintrom és un fàrmac que requereix d'un gran control per al seu correcte funcionament.
- Per a saber la dosi exacta que s'ha d'administrar a cada pacient es realitza la prova de l'INR.
- Al començar el tractament anticoagulant es fa un anàlisi de sang.
- El primer control parteix d'una dosi de dos mil·ligrams.
- Als tres dies de començar el tractament es fa el primer control.
- Després es fa un control cada més.
- La dosi del medicament s'ajusta en base a l'INR i, cada malaltia té una dosi específica.
- Als pacients se'ls proporciona una pauta mèdica on hi apareix la dosi diària i l'INR, entre d'altres informacions.
- El pacient a de tenir moltes precaucions al prendre Sintrom.
- S'ha de tenir cura amb aquells aliments que continguin vitamina K.
- Un augment de vitamina K disminueix l'efecte del fàrmac.
- Una disminució de vitamina K augmenta l'efecte del fàrmac.
- S'ha de mantenir una dieta variada mediterrània.
- No es pot consumir alcohol, màxim un got de vi al dia.
- Evitar productes d'herboristeria.
- Si a un trastorn alimentari se li suma un tractament anticoagulant, es poden produir episodis de sagnat, hemorràgies.
- Poden haver reaccions adverses, tot i que si es segueix amb cura el tractament són evitables.
- Durant l'embaràs es preferible l'ús d'heparina de baix pes molecular.

- Al dentista se l'ha d'informar del tractament.
- En cas d'intervenció quirúrgica, es canvia el Sintrom per heparina
- Una dosi oblidada es pot prendre més tard però sempre en el mateix dia. Però, mai prendre el doble de dosi per a contrastar la perduda.
- Abans d'anar de viatge s'ha de realitzar un control.

9-Agraïments

Primerament, he d'agrair tota l'ajuda i el suport a la meva tutora en aquest treball.

A tot l'equip del departament d'hemostàsia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Especialment a l'infermera Lourdes Reig Majadas per la seva gran ajuda amb la informació a les sessions informatives per a nous pacients amb tractament anticoagulant.

També a la doctora Caro, per informar-me de la presència de nous anticoagulants i les diferències amb Sintrom.

Al personal de la farmàcia Peña Saez, especialment a la meva cosina Marta Fernández González, per informar-me amb gran detall del mecanisme d'acció del Sintrom.

Finalment, a la meva família per l'orientació, el suport i l'entusiasme posat en la creació d'aquest treball.

10-Font de les imatges

Figura 1: <https://www.esalud.com/sintrom/> (13/01/2019)

Figura 2: <https://es.wikipedia.org/wiki/Acenocumarol> (13/01/2019)

Figura 3: Imatge pròpia.

Figura 4: <http://diariodeltriatlon.es/not/8725/aprende-a-conocer-los-sintomas-y-la-manera-de-evitar-el-temido-tromboembolismo-venoso> (20/01/2019)

Figura 5: Creació pròpia.

-Imatge fetge: <https://www.geosalud.com/cancerpacientes/higadogeneral.htm>
(28/12/2018)

-Imatge vas sanguini: <https://ocularis.es/retinopatia-diabetica-i-conceptos/>
(28/12/2018)

Figura 6: Creació pròpia.

-Imatge fetge: <https://www.geosalud.com/cancerpacientes/higadogeneral.htm>
(28/12/2018)

-Imatge vas sanguini: <https://ocularis.es/retinopatia-diabetica-i-conceptos/>
(28/12/2018)

Figura 7: <http://www.hospitalsonespases.es/microsites/HEM/index.php/asistencia-menu/area-hem-coag-m-cast/35-asistencia/area-de-hemostasia-y-coagulacion>
(29/12/2018)

Figura 8: Creació pròpia.

-Imatge cascada de coagulació:
<http://www.hospitalsonespases.es/microsites/HEM/index.php/asistencia-menu/area-hem-coag-m-cast/35-asistencia/area-de-hemostasia-y-coagulacion>
(29/12/2018)

Figura 9: <http://www.revespcardiol.org/es/la-nueva-cascada-coagulacion-su/articulo/13113924/> (30/12/2018)

Figura 10: Creació pròpia.

-Imatge cascada de coagulació: <http://www.revespcardiol.org/es/la-nueva-cascada-coagulacion-su/articulo/13113924/> (30/12/2018)

Figura 11: Creació pròpia.

Figura 12: Creació pròpia.

Figura 13: Creació pròpia.

Figura 14: Creació pròpia.

Figura 15: Creació pròpia.

Figura 16: https://www.mayoclinic.org/-/media/kcms/qbs/patient-consumer/images/2014/07/07/14/43/mcdc11_heartforafib.jpg (22/01/2019)

Figura 17: <http://cardiosaudeferrol.com/fibrilacion-auricular> (22/01/2019)

Figura 18: <http://cardiosaudeferrol.com/fibrilacion-auricular> (22/01/2019)

Figura 19: <http://cardiosaudeferrol.com/fibrilacion-auricular> (22/01/2019)

Figura 20: <http://cardiosaudeferrol.com/category/valvulas-cardiacas/> (22/01/2019)

Figura 21: <http://cardiosaudeferrol.com/category/valvulas-cardiacas/> (22/01/2019)

Figura 22: http://correodelsur.com/ecos/20170716_miocardiopatia-dilatada.html
(22/01/2019)

Figura 23:
<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=circulacinsanguneaenelfetoyenelrecinnacido-90-P05471> (23/01/2019)

Figura 24: <http://mayormente.com/sabes-en-que-consiste-la-prueba-del-sintrom/>
(24/01/2019)

Figura 25: Imatge pròpia.

Figura 26: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/vegetable-of-the-month-broccoli> (28/01/2019)

11-Webgrafia

<http://biomodel.uah.es/metab/vit/K/inicio.htm> (29/12/2018)

<http://cardiosaudeferrol.com/fibrilacion-auricular/> (21/01/2019)

<http://ciencias.bogota.unal.edu.co/departamentos/farmacia/preparaciones/farmacos-en-preparaciones-extemporaneas/warfarina-sodica/> (29/12/2018)

<http://consultafarmaceutica.net/acenocumarol/> (30/08/2018)

<http://elfarmaceutico.es/index.php/revista-el-farmaceutico-el-farmaceutico-joven/item/4196-la-warfarina#.XDCKL1VKjIU> (29/12/2018)

<http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v18n1/art14.pdf> (22/12/2018)

http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-28642004000100014&lng=??%9E?Z??%9EZ??%9E?ZZ??%9E?Z??%9EZ??%9E?Z%93 (22/12/2018)

http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=anticoagulante_oral (22/12/2018)

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000200011 (22/12/2018)

<http://sennutricion.org/media/recomendacionesnutricionales.pdf> (28/01/2019)

<http://www.fac.org.ar/2/revista/17v46n4/exclusivo/01/cap01.pdf> (22/12/2018)

<http://www.hospitalsonespases.es/microsites/HEM/index.php/asistencia-menu/area-hem-coag-m-cast/35-asistencia/area-de-hemostasia-y-coagulacion> (22/12/2018)

<http://www.revespcardiol.org/es/la-nueva-cascada-coagulacion-su/articulo/13113924/> (22/12/2018)

<http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/08-Vol%2021-extra.pdf> (22/12/2018)

<http://www.saludediciones.com/2016/01/13/los-pacientes-que-precisan-tratamientos-anticoagulantes-deben-vigilar-y-evitar-el-riesgo-de-hemorragias-severas/> (02/09/2018)

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000200008 (22/12/2018)

<https://botiquindesalud.com/2015/04/21/acenocumarol-sintrom-warfarina-aldocumar-heparinas-clexane-fraciparina-rivaroxaban-xareltoapixaban-eliquisdabigatran-pradaxa-que-es-un-anticoagulante/> (29/08/2018)

<https://cardiosaudeferrol.com/miocardiopatia-dilatada/> (21/01/2019)

https://es.wikipedia.org/wiki/Vitamina_K_ep%C3%B3xido_reductasa(29/12/2018)

<https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/protesis-valvulares.html> (21/01/2019)

<https://pi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-K> (22/12/2018)

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000156.htm>(21/01/2019)

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000199.htm> (21/01/2019)

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001102.htm> (07/10/2018)

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007213.htm> (02/09/2018)

<https://mejorconsalud.com/acenocumarol-mecanismo-accion/> (22/12/2018)

<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3201>
(31/08/2018)

https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FT_25670.pdf (14/08/2018)

<https://www.albertosanagustin.com/2014/04/tiempo-de-protrombina-tromboplastina.html> (24/01/2019)

https://www.anticoagulante.es/porque_se_forman_los_trombos_la_coagulacion_en_la_sangre_cardiologia_pacientes&tipo=pc (27/12/2018)

https://www.anticoagulante.es/proceso_de_coagulacion_coagulacion_de_la_sangre_cardiologia_pacientes (31/08/2018)

<https://www.bioiberica.com/bioiberica/historias/que-diferencia-hay-entre-un-coagulo-y-un-trombo/#sthash.8zpgEnmb.PtjL6Xly.dpbs> (11/09/2018)

<https://www.cardiofamilia.org/protesis-valvulares-cardiacas/introduccion.html>
(21/01/2019)

<https://www.cinfasalud.com/areas-de-salud/cuidado-diario/primeros-auxilios/hemorragias/> (02/09/2018)

https://www.coenzima.com/vitamina_k (22/12/2018)

<https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/acenocumaryl> (30/08/2018)

<https://www.elnuevodia.com/bienestar/suplementos/nota/fibrilacionatrialunaarritmia-cardiacaquedebeconocer-2006410/> (21/01/2019)

https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2010_02_22_archive.html(29/12/2018)

<https://www.geosalud.com/cancerpacientes/higadogeneral.htm> (22/12/2018)

https://www.infopaciente.com/prospecto_medicamento.asp?id=43&Sintrom_%AE4_mg%22%3ESintrom%20%AE%204%20mg (13/08/2018)

<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dilated-cardiomyopathy/symptoms-causes/syc-20353149>(21/01/2019)

<https://www.medicinatv.com/reportajes/la-protesis-valvular-cardiaca-todo-lo-que-debes-saber> (21/01/2019)

<https://www.monografias.com/trabajos77/neonato/neonato.shtml> (21/01/2019)

<https://www.nlm.nih.gov/> Utilitzat com a buscador

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=745(21/01/2019)

<https://www.quiminet.com/articulos/los-diferentes-tipos-de-anticoagulantes-y-sus-caracteristicas-60747.htm> (27/12/2018)

https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Ciclo-de-la-vitamina-K-La-enzima-epoxido-reductasa-VKOR-reduce-a-la-vitamina_fig2_38107627(29/12/2018)

https://www.researchgate.net/figure/MECANISMO-DE-ACCION-Y-BIOTRANSFORMACION-DE-WARFARINA-Y-ACENOCUMAROL_fig1_277929530(29/12/2018)

<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=circulacinsanguineaenelfetoyenelrecinnacido-90-P05471> (21/01/2019)

<https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/flebitis/>
(21/01/2019)

<https://www.thrombosisadviser.com/cascada-de-la-coagulacion/> (22/12/2018)

<https://www.thrombosisadviser.com/en/professionals/> (27/12/2018)

<https://www.thrombosisadviser.com/en/professionals/knowledge-base/essentials/introduction/> (27/12/2018)

https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=international_normalized_ratio (24/01/2019)

<https://www.vademecum.es/principios-activos-acenocumarol-b01aa07> (29/08/2018)

https://www.warfarina.com/farmacologa_de_la_warfarina(29/12/2018)