

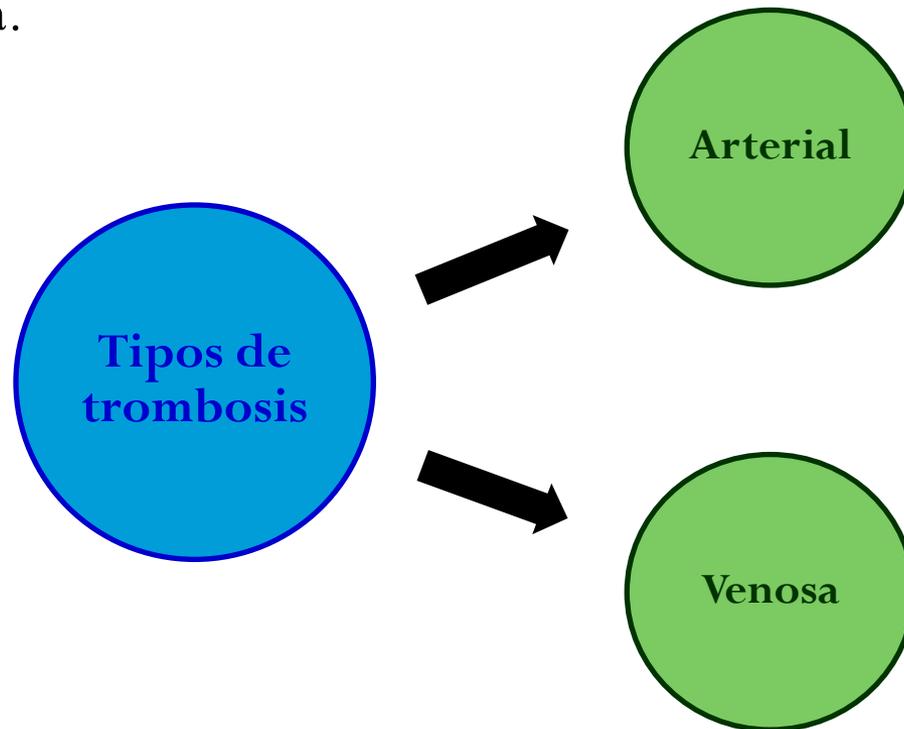


# FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

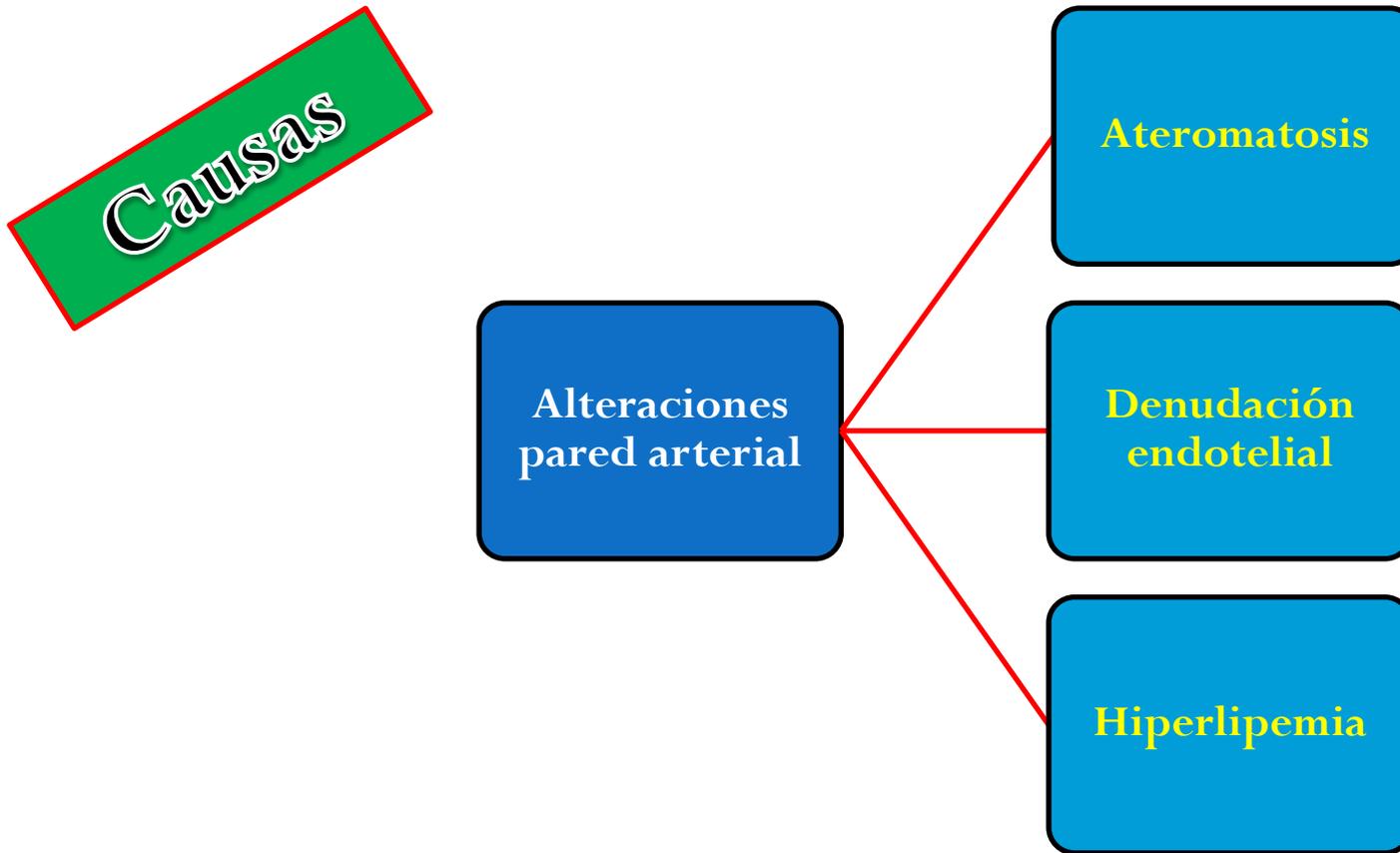
# INTRODUCCIÓN

## TROMBOSIS

- Formación patológica de un tapón “hemostático” o trombo (coágulo de sangre) en el interior de un vaso sanguíneo en ausencia de hemorragia; es decir en ausencia de estímulos fisiológicos y por tanto con una finalidad no reparadora.

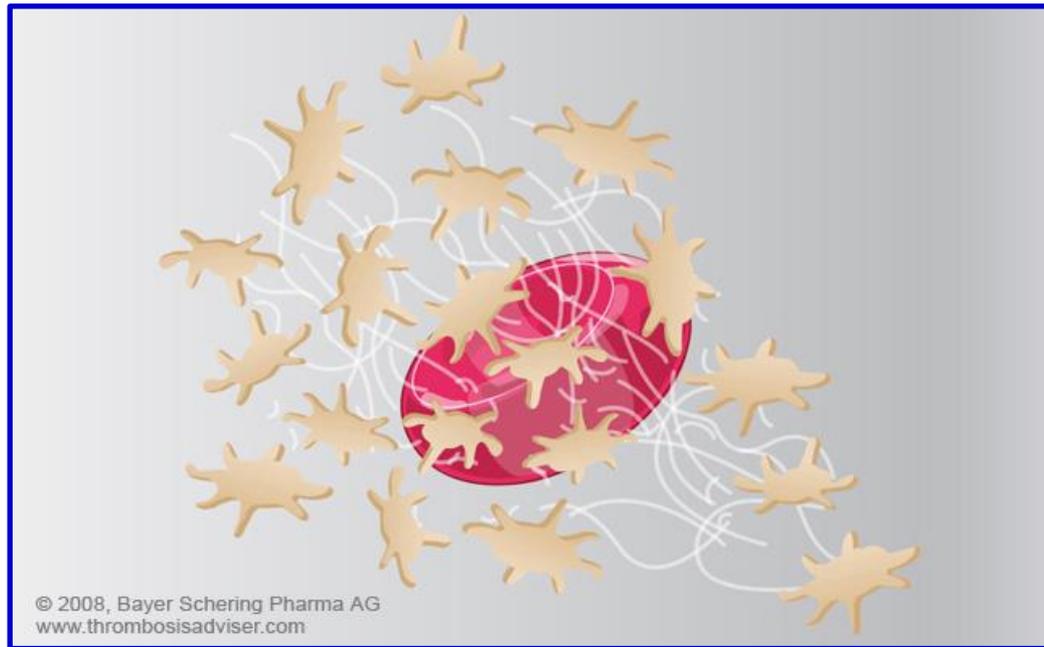


**Trombosis arterial** → Se origina en el árbol arterial

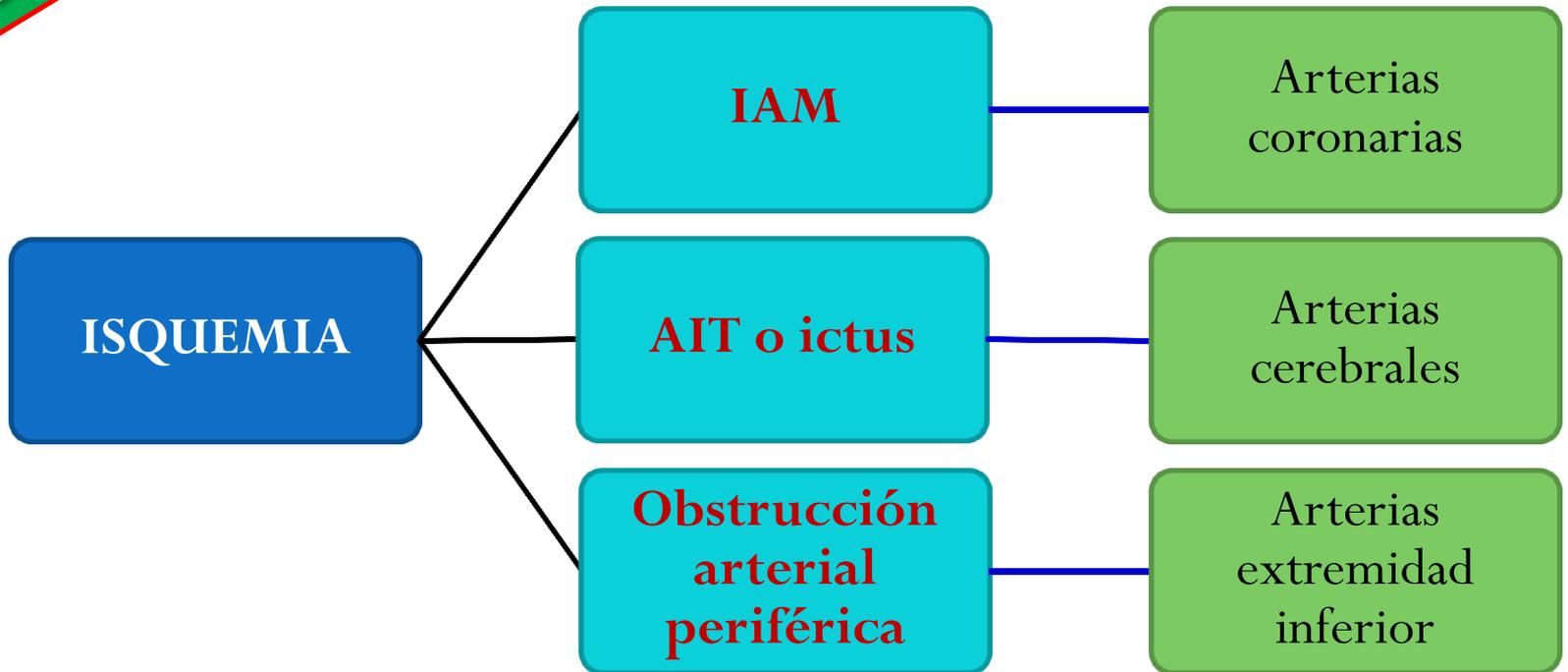


- *Activan el funcionalismo plaquetario y secundariamente la fase plasmática de la coagulación,* de forma que se inicia todo el proceso hemostático pero dentro del torrente circulatorio.

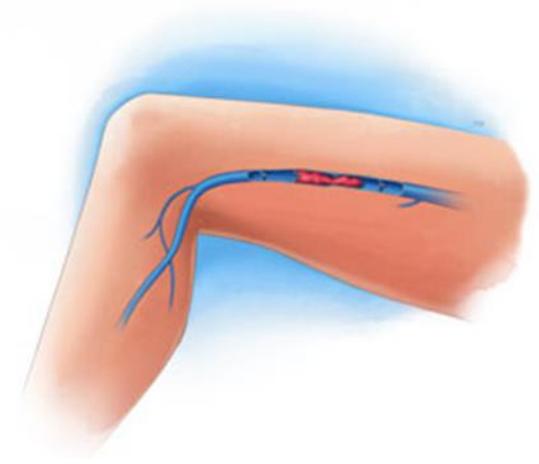
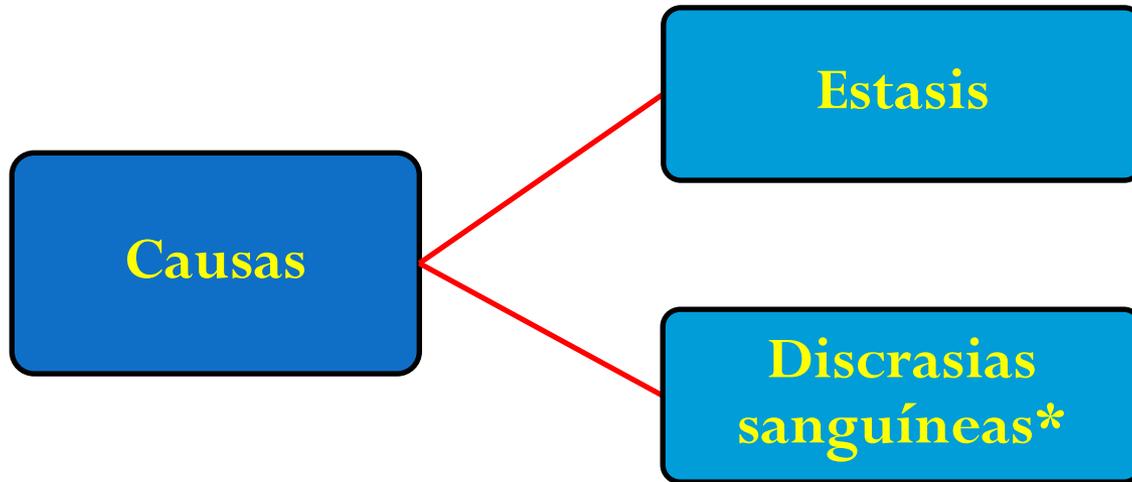
- **Trombo arterial o blanco** → **Plaquetas**, siendo mínima la cantidad de fibrina y hematíes



# Consecuencias



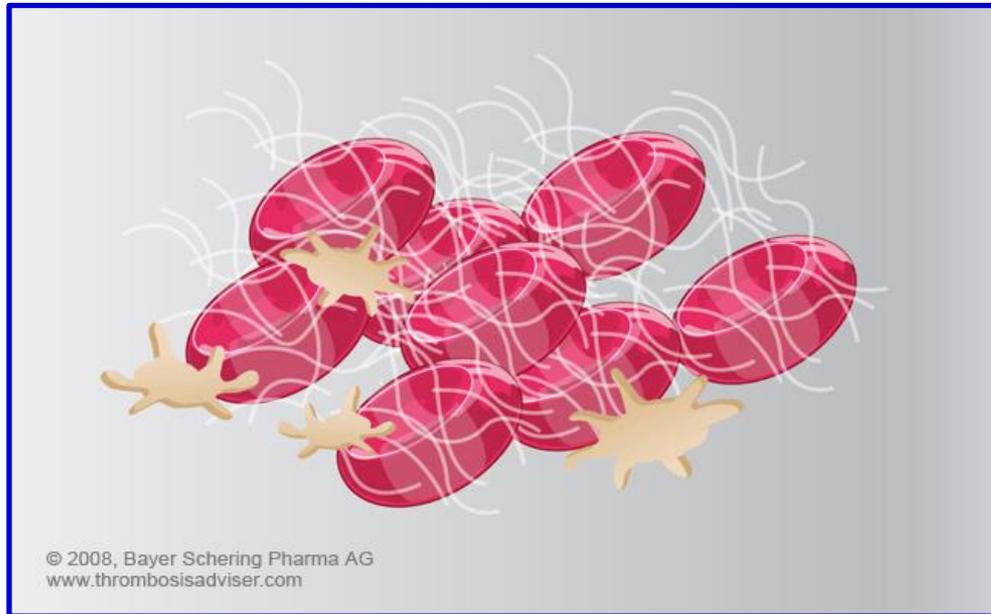
**Trombosis venosa** → Se forma en las **venas**, generalmente en la **red profunda de la extremidad inferior** (trombosis venosa profunda)



- Se activa la coagulación plasmática y secundariamente son afectadas las plaquetas

*\*Se trata de un término muy amplio que designa todo trastorno sanguíneo en el que cualquiera de los constituyentes de la sangre es cualitativa o cuantitativamente anormal*

- **Trombo venoso o rojo** → Leucocitos y hematíes aprisionados en una red de fibrina

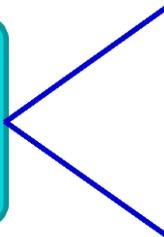


**Consecuencias**

**TROMBO**



**Embolo**



Embolia pulmonar

Ictus cerebral

*Los accidentes trombóticos coronarios y cerebrales, presentan aproximadamente un 40-45% de mortalidad y, en los mejores de los casos, importantes secuelas funcionales.*

# ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA TROMBOSIS

## A. CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO

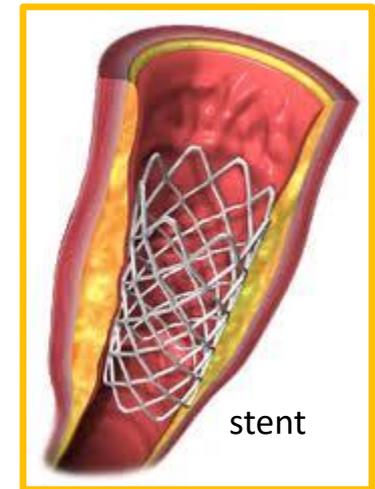
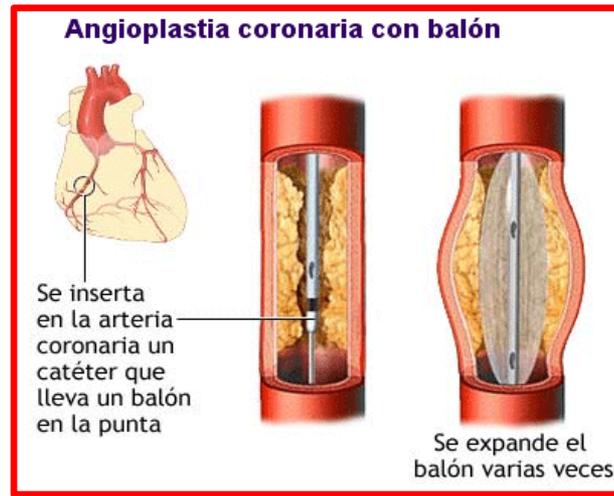
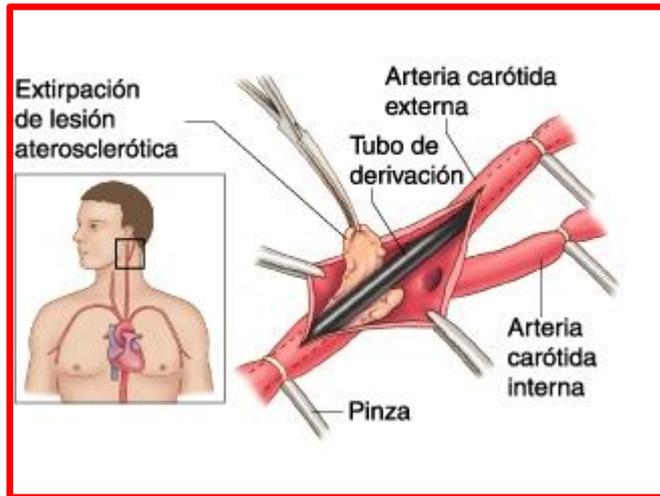
- **Tabaquismo, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, etc.** → **Trombosis arteriales.**
- **Inmovilidad** (permanecer sentado mucho tiempo, largas convalecencias en cama, etc.) o por toma de **anticonceptivos orales**, etc. → **Trombos venosos**

## B. PREVENCIÓN DE UN ACCIDENTE TROMBÓTICO

- En las **trombosis venosas**, al ser la fase plasmática de la coagulación el primer punto de activación, se utilizan profilácticamente:
  - **ANTICOAGULANTES** (heparinas o los anticoagulantes orales).
- En el caso de una **trombosis arterial**, al ser las plaquetas la punta de lanza, se utilizan:
  - **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS** como principal arma defensiva.

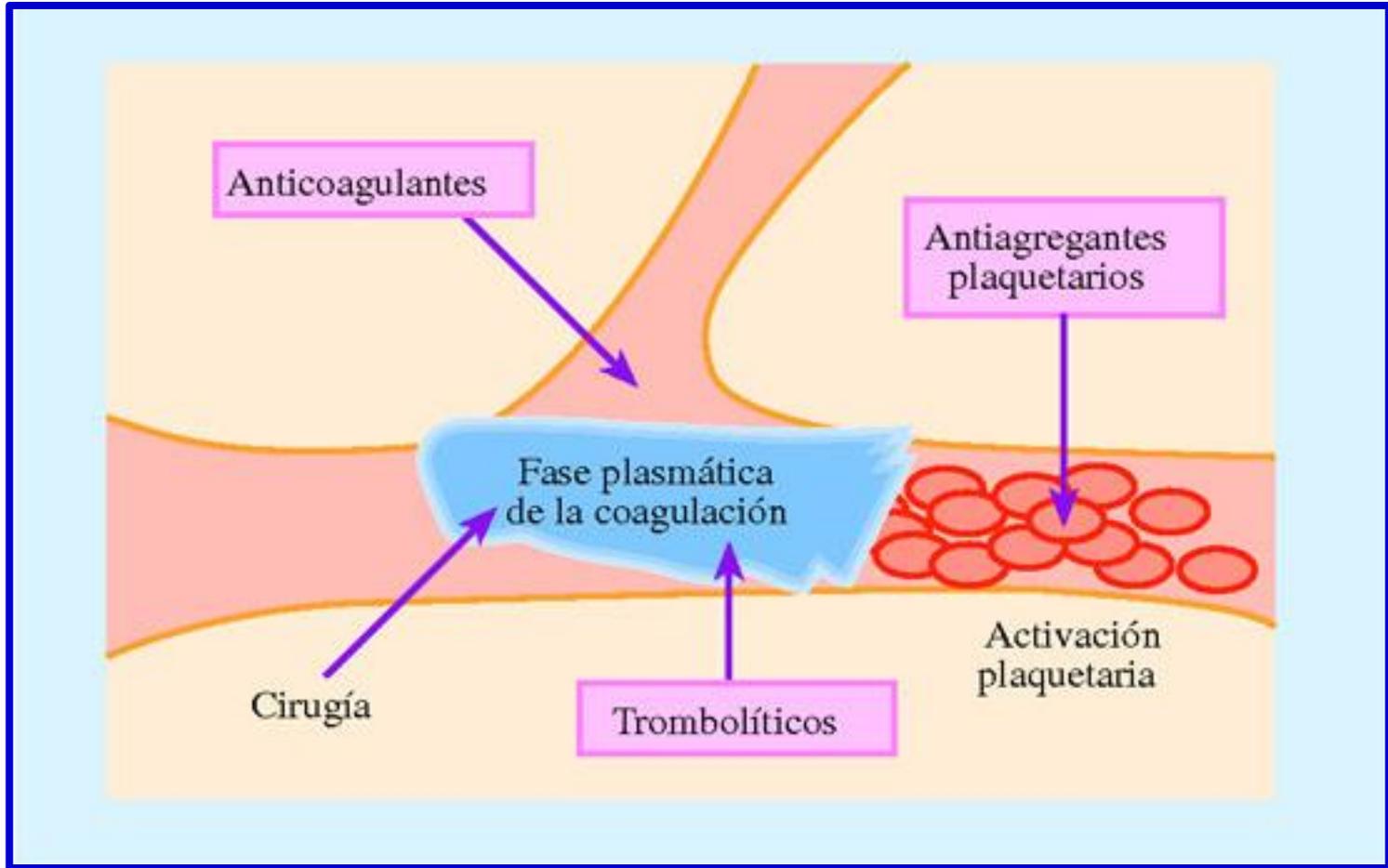
## C. DISOLUCIÓN DEL TROMBO ESTABLECIDO

- **CIRUGÍA** (tromboendarterectomía, angioplastia, puentes, prótesis intravasculares, etc.).



- **FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS**, que activan el proceso defensivo (fibrinólisis) y destruyen el trombo desde dentro del vaso.

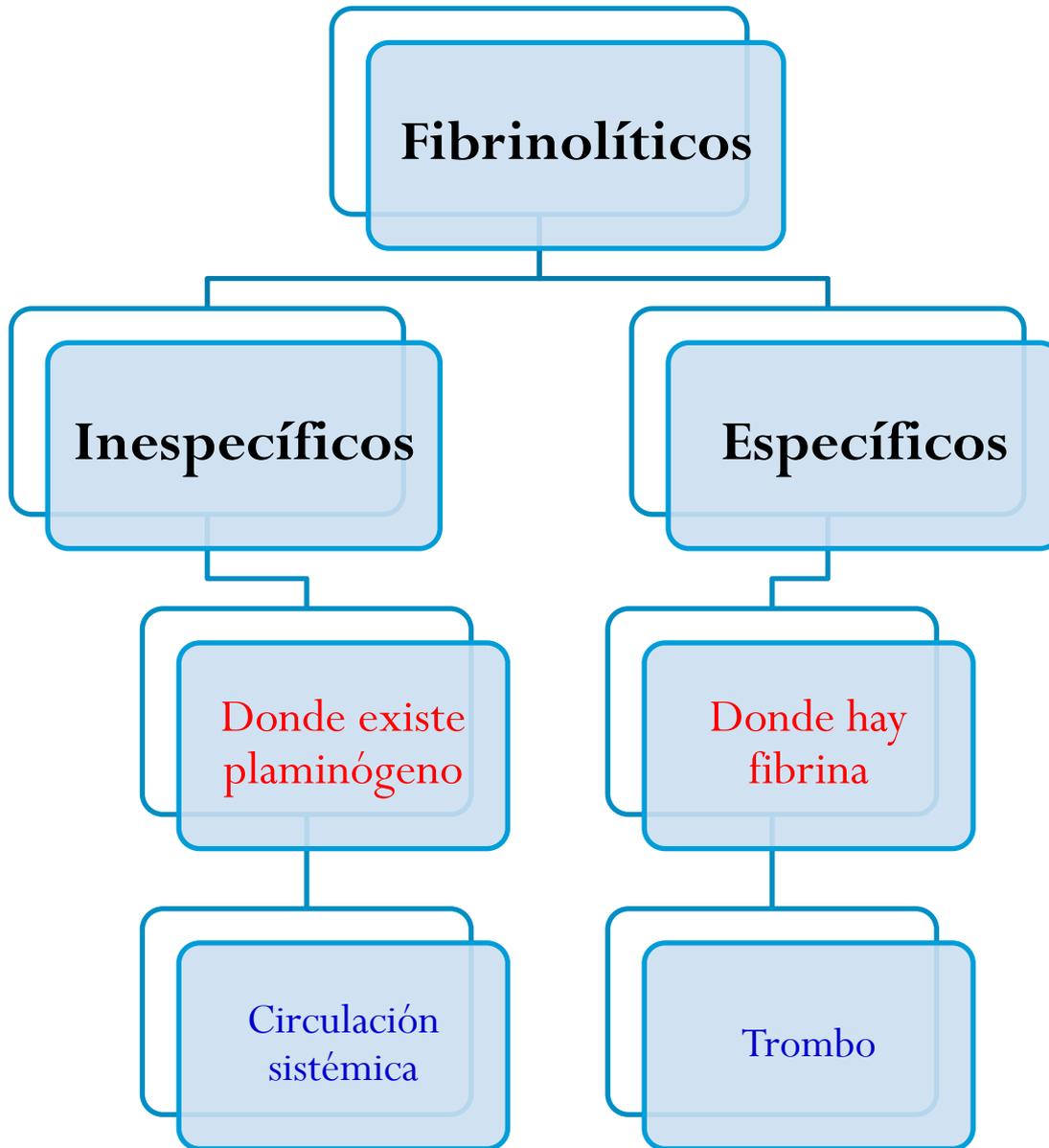
*Tromboendarterectomía: Resección quirúrgica de la túnica interna de una arteria, generalmente con el objeto de liberar al vaso de una lesión aterosclerótica o de un trombo).*



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

# FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

- Remedan el proceso fisiológico de la fibrinolisis endógena.
- El plasminógeno se presenta libre en el plasma o unido a la fibrina, pero unido es más sensible a la acción del PA-t, proteína liberada por las células endoteliales.
- La activación del plasminógeno se realiza por hidrólisis, transformándose en plasmina que ataca tanto a la fibrina como al fibrinógeno.



**Fibrinolíticos**

**Inespecíficos**

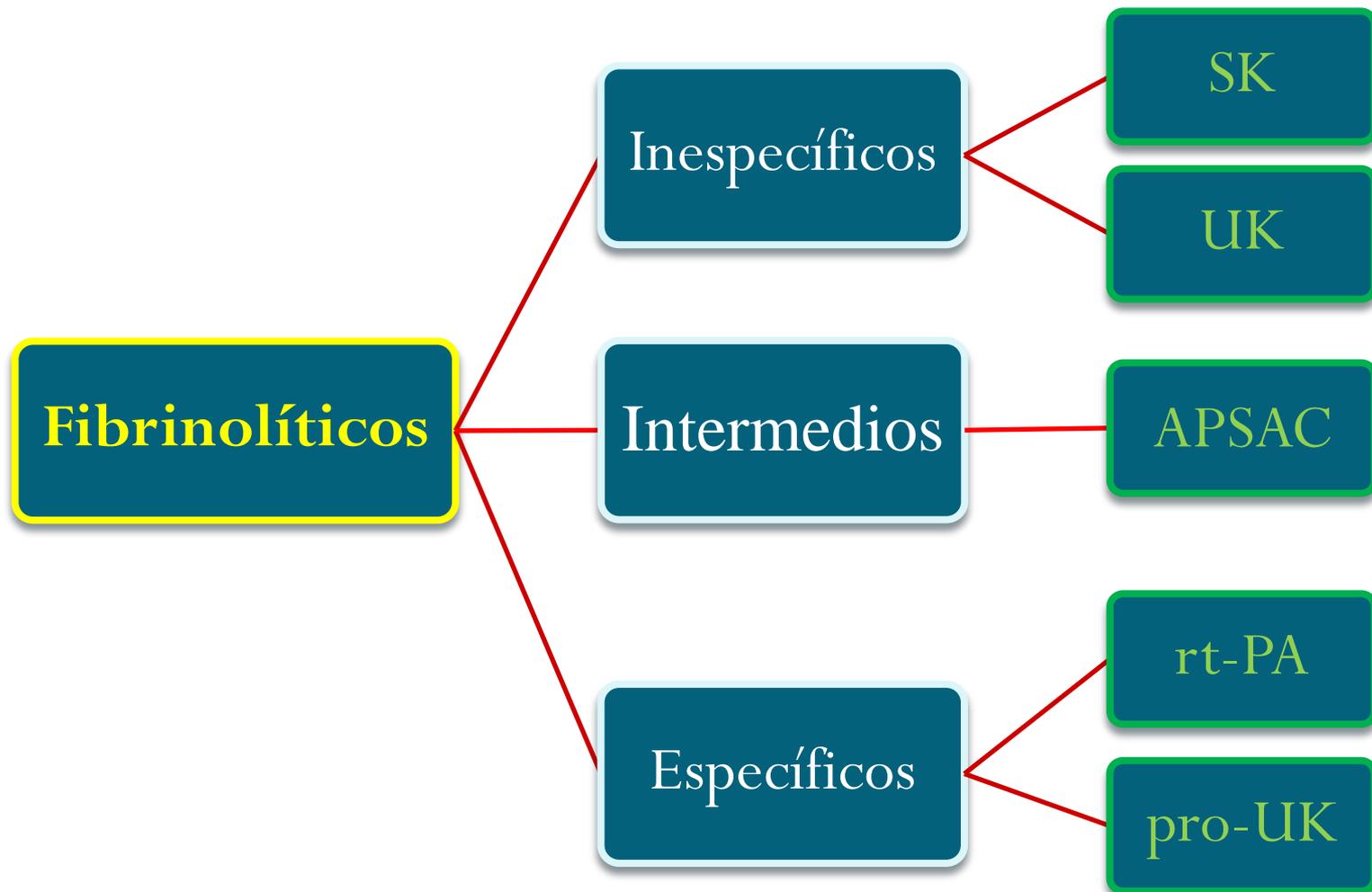
**Específicos**

Donde existe  
plaminógeno

Donde hay  
fibrina

Circulación  
sistémica

Trombo



# INESPECÍFICOS

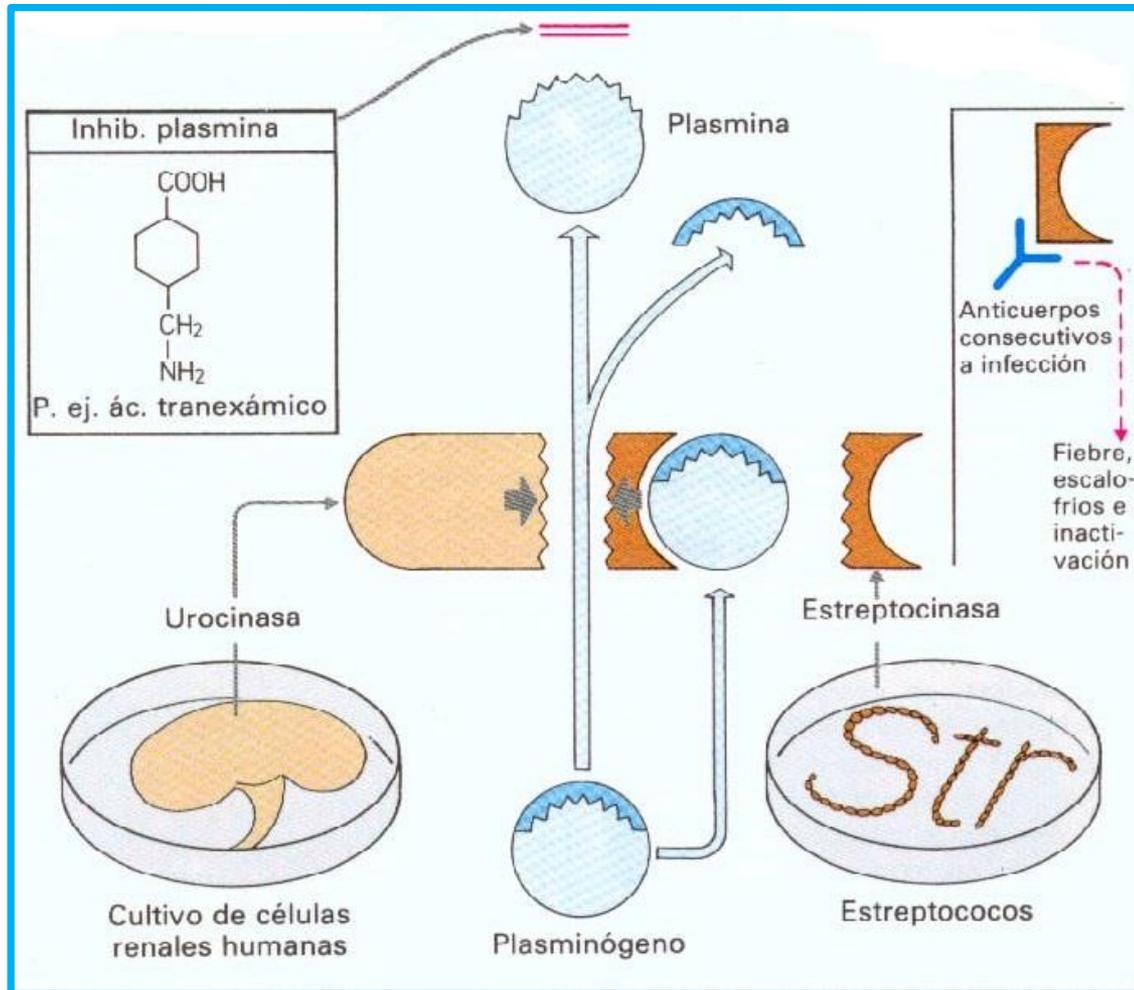
- **Estreptoquinasa (SK)**

- ❑ **Proteína no enzimática** procedente de cultivos de estreptococos  $\beta$ -hemolíticos tipo C.
- ❑ **Actúa de forma indirecta: forma un complejo estable con el plasminógeno circulante,** adquiriendo entonces actividad proteolítica.
- ❑ **Es antigénica** y su acción puede reducirse si existen anticuerpos antiestreptococos.

- ❑ **En perfusión lenta** (vía i.v.) para un efecto sistémico o con un catéter intravascular para un efecto local.
- ❑ Se aplica una **gran dosis de ataque inicial, durante unos 30 minutos**, para superar los inhibidores plasmáticos de la plasmina, seguida de una dosis menor de mantenimiento.
- ❑ Puede ser necesario continuar la terapia durante **24-72 horas y debe monitorizarse el tiempo de trombina**.
- ❑ **Inconveniente:** Tiende a producir un estallido de formación de plasmina que provoca hipotensión.

- **Uroquinasa (UK)**

- ❑ Obtenida a partir de **orina humana**, de cultivos de **células renales embrionarias humanas** o por la tecnología del **DNA recombinante**.
- ❑ Es **enzimática** y **actúa directamente** como un **activador del plasminógeno**, sin intervención de los activadores endógenos. **No es antigénica**.
- ❑ Se administra una **dosis de ataque por perfusión i.v. durante 10 minutos** seguido de una dosis de mantenimiento. Puede administrarse en dosis repetidas por vía i.v.



Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann

# INTERMEDIOS

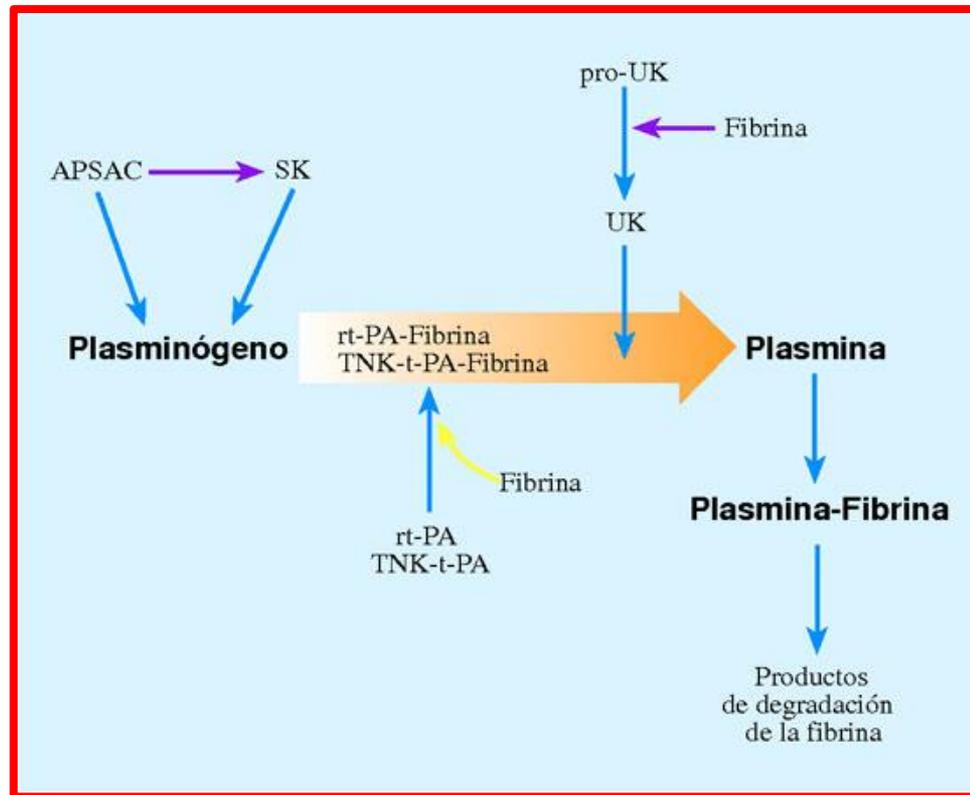
- **Complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno anisolado (APSAC) o anistreplasa.**
  - ❑ **Complejo SK-plasminógeno**, con el **centro enzimático activo bloqueado** por un radical ácido (anisol).
  - ❑ **Tras la administración**, el grupo anisol se desprende lentamente y queda libre la SK capaz de activar el plasminógeno.
  - ❑ **La vida media del grupo anisol**, para liberar el complejo activo SK-P, es **2 h**, por lo que puede administrarse en forma de dosis única i.v. durante 4-5 min., y **su actividad fibrinolítica se mantiene durante 4-6 h.**
  - ❑ **Ventaja:** **Lleva incorporado su propio plasminógeno** para formar el complejo activado, y por tanto no necesita tomarlo del plasma.

## ESPECÍFICOS

- **Activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) o alteplasa**
  - ❑ **Trombolítico obtenido la tecnología del DNA recombinante.**
  - ❑ **Presenta baja afinidad por el plasminógeno libre, a diferencia de la UK y SK, pero activa rápidamente a éste cuando esta en presencia de fibrina y, por tanto, se dice que es “coágulo-selectivo”.**
  - ❑ **No degrada al fibrinógeno y no induce por tanto un estado fibrinolítico generalizado → No hemorragia**
  - ❑ **Semivida muy corta y generalmente se usa junto con heparina para prevenir la reoclusión.**

- **Prouroquinasa (pro-UK)**

- ❑ Molécula inactiva que necesita transformarse en uroquinasa, pero este paso tiene como cofactor fundamental la fibrina, de ahí que se produzca casi selectivamente alrededor de un trombo.



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

- **Indicaciones:**

- ☐ Infarto de miocardio, trombosis cerebral, trombosis arterial periférica, trombosis venosas profundas y embolia pulmonar

*Los fibrinolíticos no son eficaces: si el trombo es antiguo o si está fuertemente adherido al vaso.*

- **Efectos no deseados de los agentes fibrinolíticos**

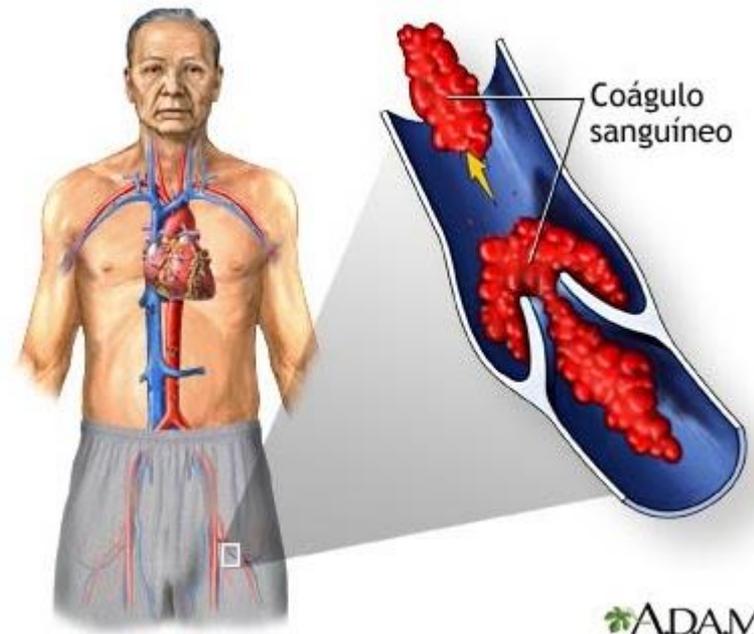
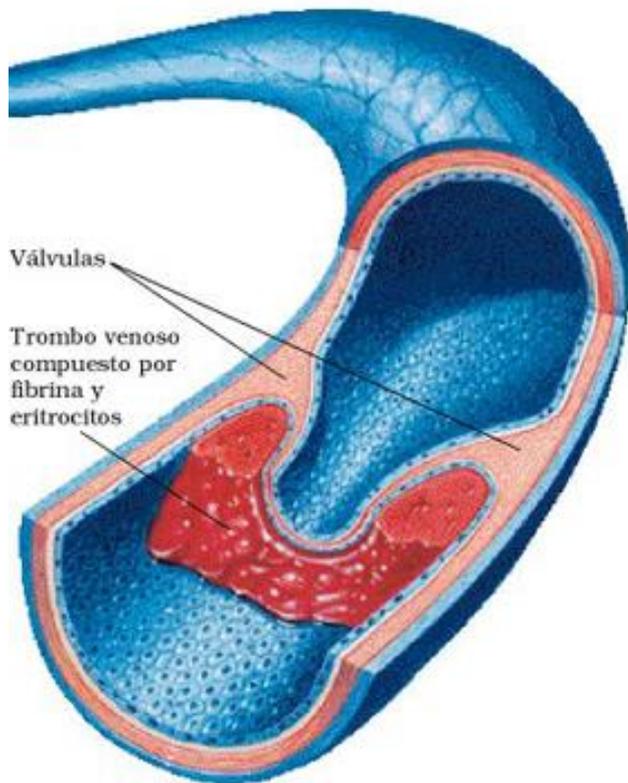
- Hemorragia.** Se trata con **ácido tranexámico** y, si es necesario, con **sangre fresca completa**.
- La SK o la UK pueden provocar **reacciones alérgicas** (febrícula en 25% de los pacientes tratados).
- Hipotensión ortostática**, sobre todo con la SK

- **Contraindicaciones**

- ❑ **Absolutas:** Hemorragia activa interna, enfermedad cerebrovascular hemorrágica, diátesis hemorrágica, embarazo, HTA no controlada.
- ❑ **Relativas:** cirugía, procedimientos invasivos de varios tipos y en traumatismo grave reciente.

# AGENTES ANTICOAGULANTES

- Inhiben la fase plasmática de la coagulación.
- Se emplean en la coagulación no deseada, principalmente, en las enfermedades tromboembólicas, las cuales son muy frecuentes.



# Clasificación

**ANTICOAGULANTES ORALES** (warfarina y compuestos relacionados)

→ Inhibición de la síntesis hepática de algunos factores de la coagulación.

**ANTICOAGULANTES INYECTABLES** (heparinas, hirudinas)

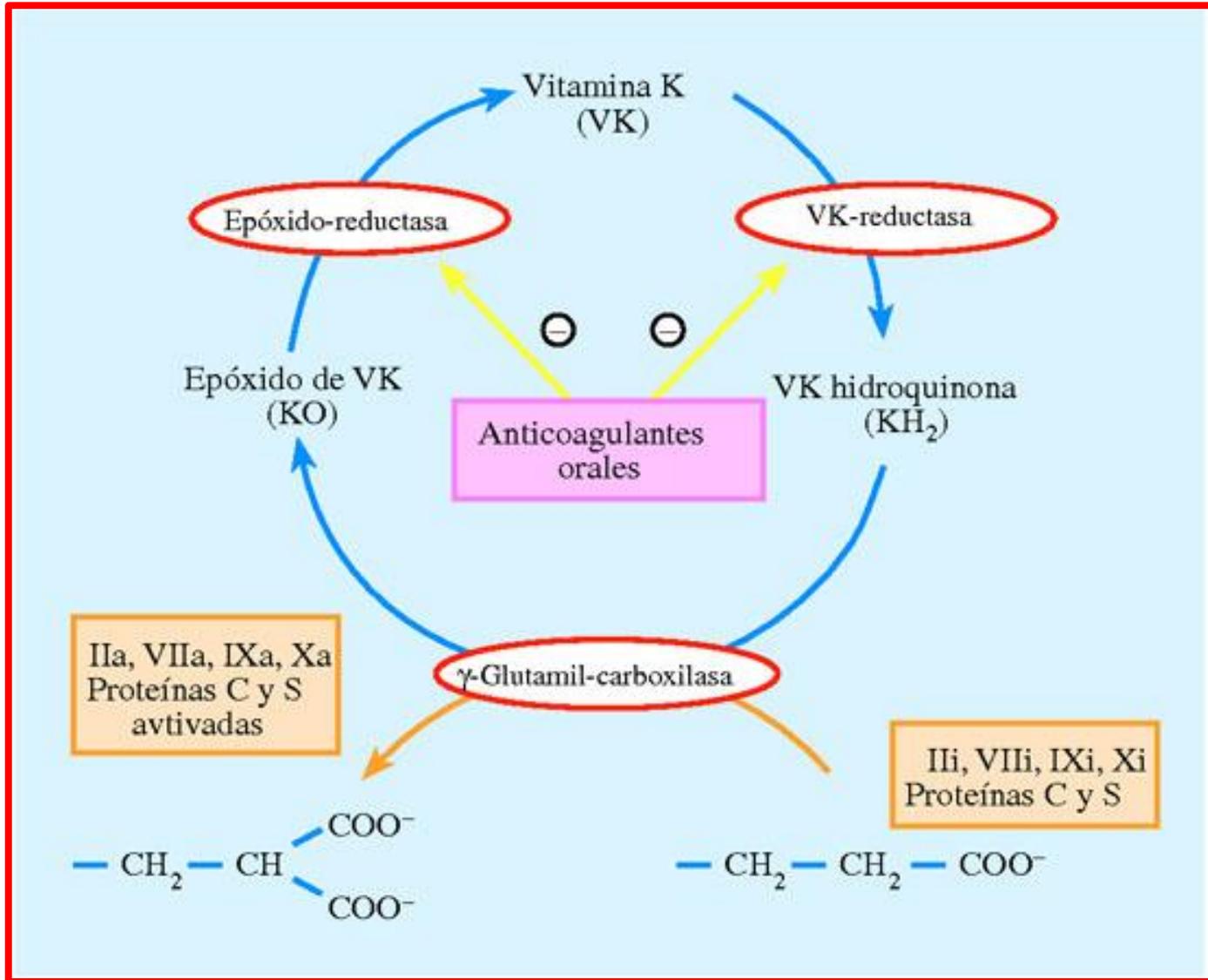
→ Inactivación de factores de la coagulación ya sintetizados en el plasma sanguíneo.

**ANTICOAGULANTES ORALES:** Acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®)

### Mecanismo de acción

- Interfieren en la  $\gamma$ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico -en los factores de la coagulación II, VII, IX y X- impidiendo la reducción de la vitamina K, que es necesaria como cofactor de la carboxilasa.
- La acción de los anticoagulantes orales debe ser controlada por su efecto sobre el *tiempo de protrombina (TP)*.

*TP es el tiempo que tarda en coagularse el plasma citratado después añadirle calcio y la tromboplastina tisular, estándar de referencia (12 seg.)*



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

## Factores que incrementan el efecto farmacológico de los AO

- Descenso de vitamina K (dieta o varias situaciones patológicas que supongan una deficiencia de vitamina K).
- Los antibióticos de amplio espectro, como las tetraciclinas, deprimen la flora intestinal que normalmente sintetiza la vitamina K<sub>2</sub>.
- Enfermedades hepáticas ya que interfieren en la síntesis de los factores de la coagulación.
- Otras situaciones: Como aquellas que incrementan la velocidad de degradación de los factores de la coagulación; por ejemplo cuando existe una tasa metabólica elevada: fiebre, tirotoxicosis.

- Fármacos

- ❑ *Antiagregantes plaquetarios* (aspirina y otros fármacos AINEs): Impiden la contribución de las plaquetas a la formación de fibrina e inhiben la formación del coágulo crucial de las plaquetas agregadas, primer suceso en la hemostasia.
- ❑ *Agentes que desplazan los AO de sus sitios de unión a la albúmina plasmática* (AINEs como fenilbutazona, o el hidrato de cloral y el ácido etacrínico).
- ❑ *Agentes que inhiben las enzimas microsómicas hepáticas* y, por tanto, retardan el metabolismo de los AO (disulfiram, salicilatos, cloramfenicol, imipramina, metronidazol y cimetidina).

## Factores que disminuyen el efecto farmacológico de los AO

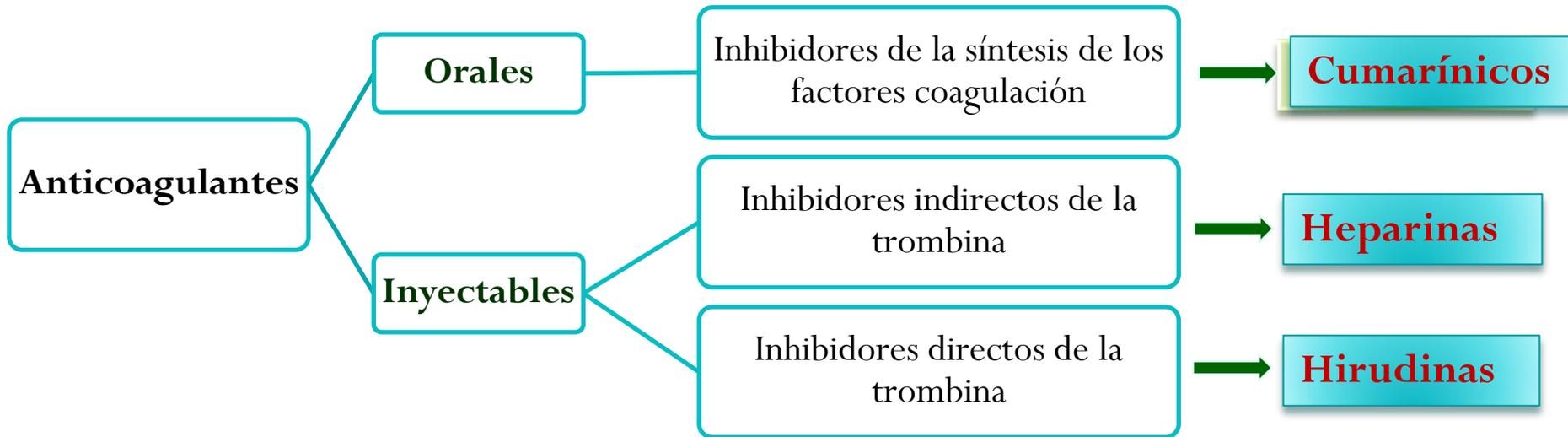
- Embarazo (debido a un incremento en la concentración de los factores VII, VIII y X)
- Algunas situaciones patológicas: Síndrome nefrótico y la anemia.
- Inductores enzimáticos (p. ej., los **barbitúricos**)
- Anticonceptivos orales, que disminuyen el efecto hipoprotrombinémico por **mecanismos no totalmente esclarecidos** en la actualidad: incremento en la concentración de los factores de la coagulación o disminución en el nivel de antitrombina III.

## Efectos no deseados

- **Hemorragia** (especialmente en el intestino) en el **48%** de los pacientes.  
**Tratamiento:** administración de vitamina K.
- Los AO pueden ser **teratogénicos** y causar **lesiones hepáticas** aunque estos últimos efectos son poco frecuentes.
- Las dosis excesivas pueden provocar **reacciones cutáneas y púrpura** y, raras veces, **manchas necróticas en la piel**.



# ANTICOAGULANTES INYECTABLES



# HEPARINAS O INHIBIDORES INDIRECTOS DE LA TROMBINA

- Polisacaridos con una secuencia de unidades de D-glucosamina disulfatada y ácido D-glucurónico sulfatado, unidos por enlaces glucosídicos.

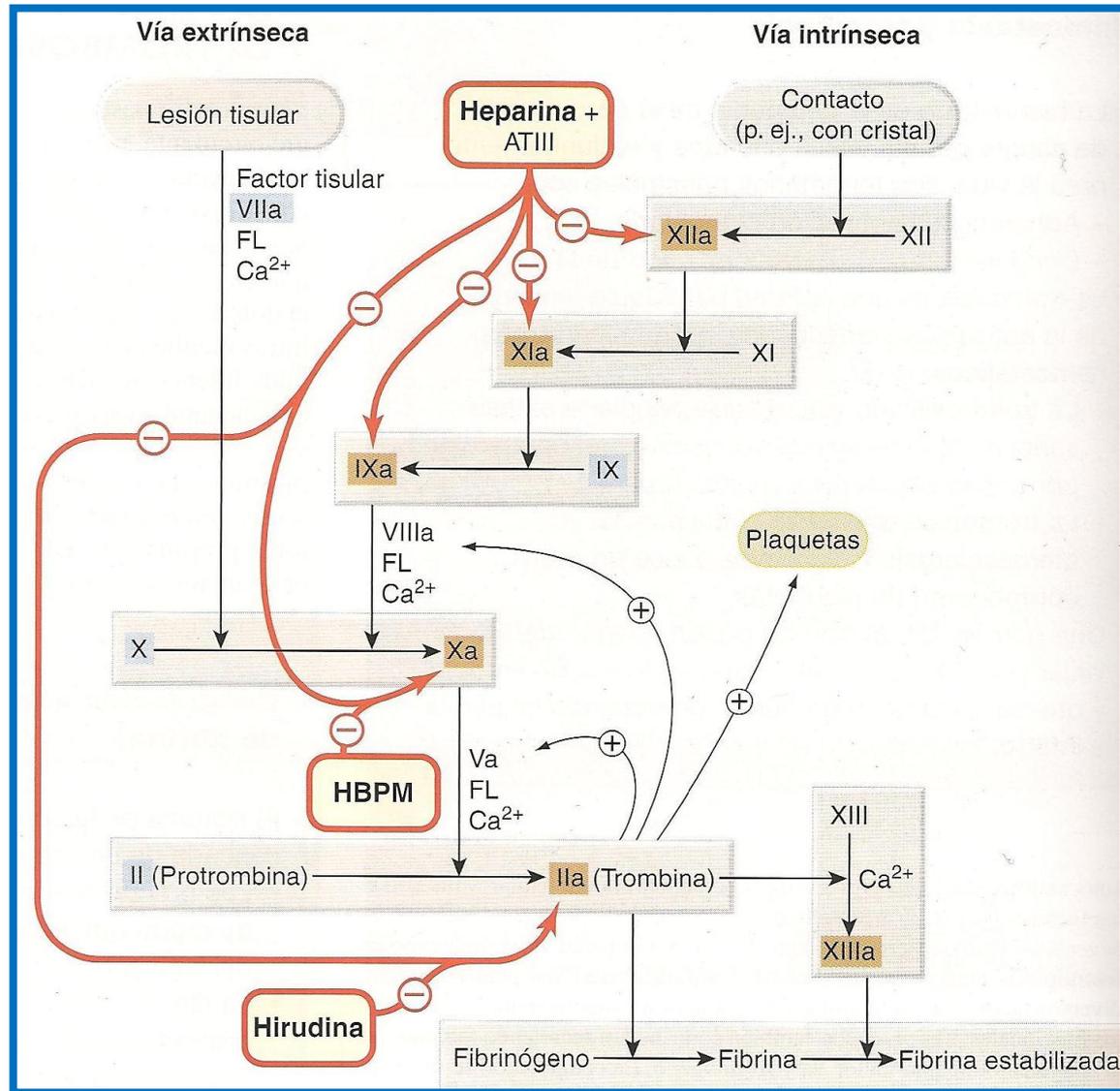


Numerosos grupos  $\text{SO}_4$  y  $\text{COOH}$  que interactúan con varias proteínas diferentes de la sangre, entre ellas algunas proteínas de la coagulación y factores de control.

- La **heparina comercial** (del pulmón vacuno o de la mucosa intestinal de cerdo), es una **mezcla heterogénea de polímeros** (6.000-25.000 daltons).
- **Biológicamente testada frente a un estándar internacional.**
- La heparina esta **presente en la mayoría de los tejidos, existiendo en concentraciones elevadas en hígado y pulmones.** Se encuentra **almacenada en los mastocitos** (en forma de grandes polímeros de PM 750.000).

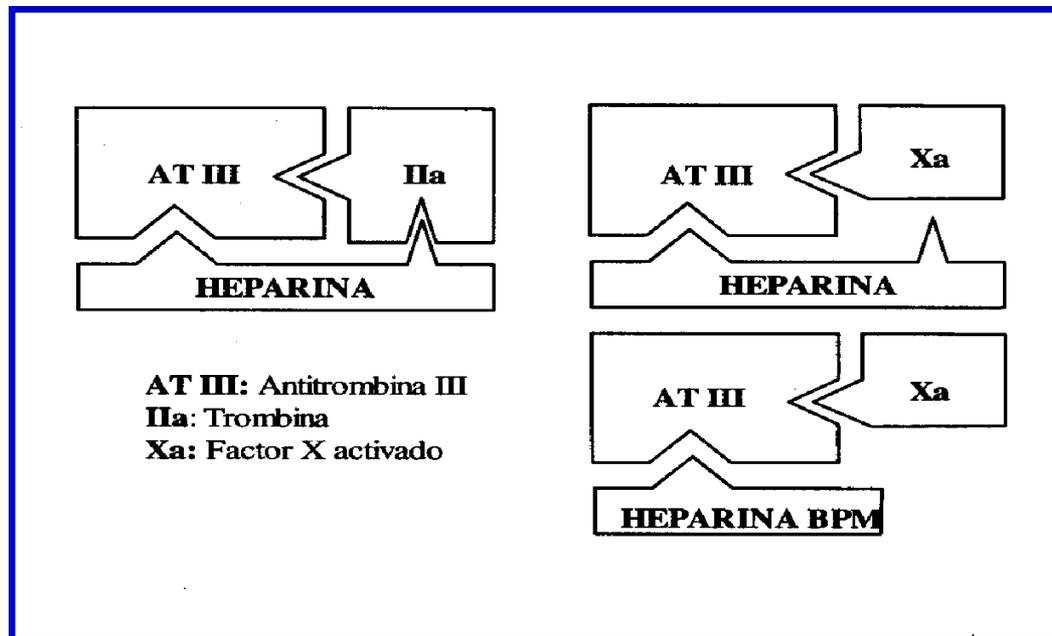
## Mecanismo de acción

- Inhibe la coagulación sanguínea *in vivo* e *in vitro*, por inhibición de la trombina, frenando la formación de fibrina y parcialmente la agregación plaquetaria.
- Actúa como activador de la Antitrombina III (ATIII), inhibidor natural de la trombina (Factor IIa) y otros factores de coagulación (IXa, Xa, XIa y XIIa).
- La antitrombina III, una  $\alpha_2$ -globulina, actúa fijándose tanto a la trombina como sobre esos otros factores, inactivándolos.



Fuente: Farmacología. Rang and Dale

- La unión heparina-ATIII acelera la formación del complejo ATIII-trombina en 1000 veces, potenciando así enormemente el efecto inhibitorio de la ATIII sobre la trombina. En ausencia de heparina este complejo se forma lentamente.
- Sólo una pequeña parte de la molécula de heparina interactúa con la ATIII, lo que abrió la posibilidad de sintetizar moléculas de bajo PM que mantuviesen las propiedades biológicas de las heparinas.



- Así se desarrollaron las **HBPM** (3.500-6.000 daltons).
- Las HBPM actualmente disponibles son:

- Enoxaparina (Clexane®)**
- Bemiparina (Hibor®)**
- Nadroparina (Fraxiparina®)**

- **Alternativas terapéuticas** a la heparina convencional (HNF) solo en aquellas que emplean **dosis bajas de heparina**; esto es, **en la prevención de trombosis venosas**.

## Ventajas:

- ❑  $v_{1/2}$  plasmática más prolongada y mayor biodisponibilidad (son más liposolubles)
- ❑ Menor inhibición de la agregación plaquetaria.
- ❑ Efecto anticoagulante globalmente menos intenso pero más controlable (menos riesgo de hemorragias graves) que el de la heparina convencional.

*La ausencia de efectos inhibitorios de las HBPM sobre la trombina y otros factores, determina su menor efecto anticoagulante y un menor riesgo hemorrágico.*

## Administración y aspectos farmacocinéticos

- Se administra por **i.v. o s.c.** (no se absorbe por el TGI debido a su carga y a su gran tamaño). **Las inyecciones i.m. pueden provocar hematomas.**
- La acción de la heparina es inmediata, y su  $v_{1/2}$  es de **90-120 min para las HNF** y **2-6 horas para las HBPM.**

- Los efectos de las HNF deben controlarse para ajustar la dosis mediante el *tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)\**, cuyo valor debe estar 1.5 a 2.5 veces por encima del valor control, o mediante el *tiempo de trombina*, el cual debe aumentarse por un factor de 2 a 3.

*El TTPA es el tiempo de coagulación de plasma citratado al que se le añade cefalina (un fosfolípido), caolin y calcio, que activa el sistema intrínseco (25-35 seg).*

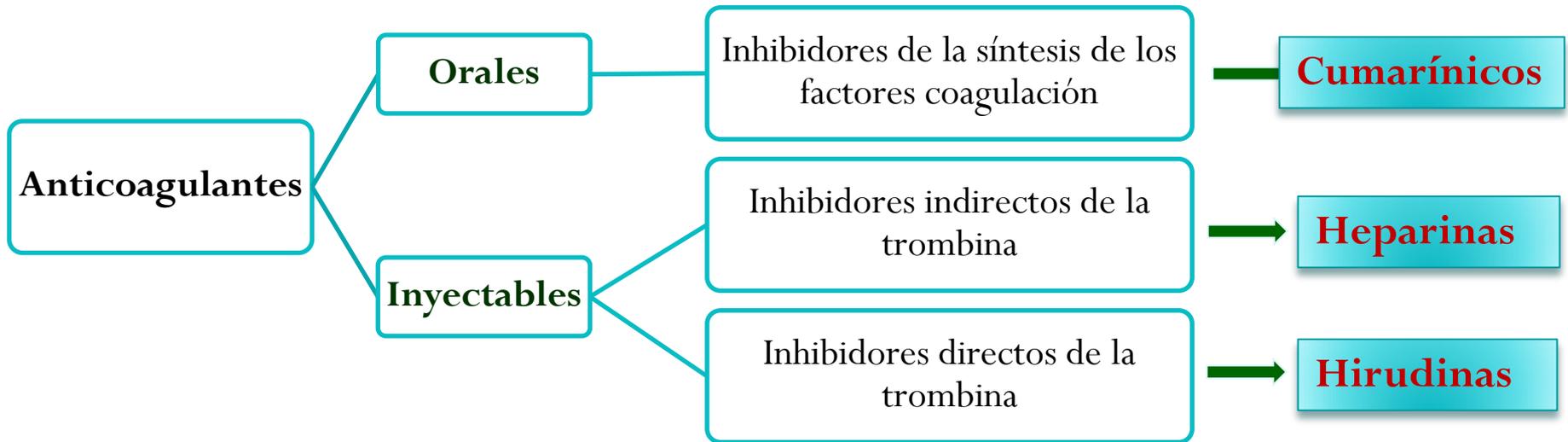
*El “tiempo de trombina”, es el tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición de una solución de trombina; (15 seg.)*

## Efectos no deseados

- **Hemorragia:** Se trata con una **terapia de detención** y, si es necesario, administrando un antagonista de la heparina, el **sulfato de protamina** (proteína fuertemente básica que forma un complejo inactivo con la heparina, se administra por **vía i.v. en una solución al 1%**.).
- **Trombocitopenia**, a las **24-36 horas** en el **30%** de los **pacientes**, **provocada por la agregación plaquetaria inducida por la heparina**. Es transitoria y no tiene importancia clínica.

- **Reacciones de hipersensibilidad:** Trombocitopenia **graves** a los 2-14 días del comienzo de la terapia → **Peligro de trombosis**. Necesidad de suspender la heparina. Se sugiere **que se forman anticuerpos frente al complejo heparina-plaquetas** y que estos anticuerpos promueven la agregación plaquetaria al liberar el FP 4.
- **Osteoporosis:** En tratamientos de larga duración de 6 meses o más, puede aparecer (riesgo de fracturas espontáneas). Se desconoce la razón.

# ANTICOAGULANTES



# HIRUDINAS O INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

- **Desirudina** (Revasc ®) y **Lepirudina o r-hirudina** (Refludin ®): Derivados de la hirudina, el anticoagulante producido por las sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*).
- Inhibidores directos de la trombina, por bloqueo irreversible de la actividad trombogénica de la trombina, impidiendo sus acciones sobre cualquier molécula (activación fibrinógeno en fibrina, estimulación plaquetaria) sin afectar a ninguna otra proteína de la coagulación.
- No requieren de factores endógenos y actúan de forma independiente de la AT III.
- No producen trombocitopenia. Acciones más estables sobre la coagulación que la heparina y con similar perfil de seguridad.

- **Indicaciones**

- ❑ **Prevención de TVP y embolia pulmonar** en pacientes sometidos a cirugía selectiva de prótesis de cadera o rodilla y con determinados factores de riesgo.
- ❑ **Pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) pero que necesitan obligatoriamente la administración parenteral (iv) de antitrombóticos.**
- ❑ En pacientes a los que se les indica una **técnica de revascularización coronaria** (angioplastia), con o sin stent.

# ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- Son inhibidores del funcionalismo plaquetario, empleados con el objetivo de evitar la activación de las plaquetas.
- Enlentecen la respuesta de las plaquetas circulantes ante estímulos protrombóticos.
- Enorme valor terapéutico, por el importante papel de las plaquetas en la enfermedad tromboembólica.

# ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

**Inhibidores de la  
COX**

**Bloqueantes de la  
acción de ADP**

**Estimulantes de la  
producción de  
nucleotidos**

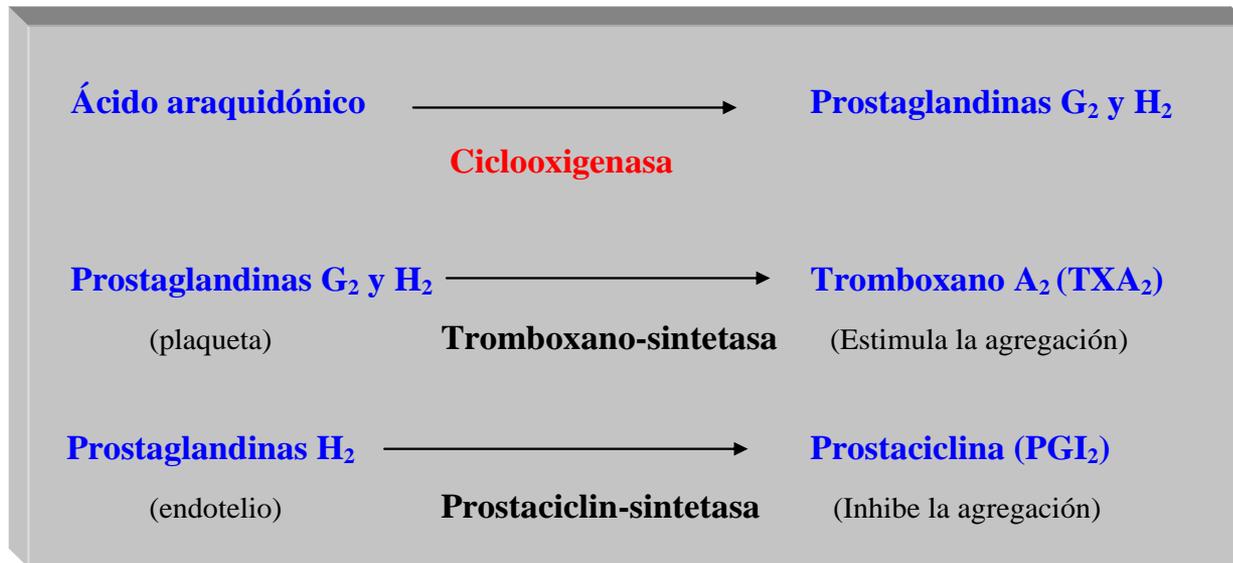
**Análogos de  
inhibidores naturales  
de la agregación**

**Bloqueantes del  
receptor IIb/IIIa**

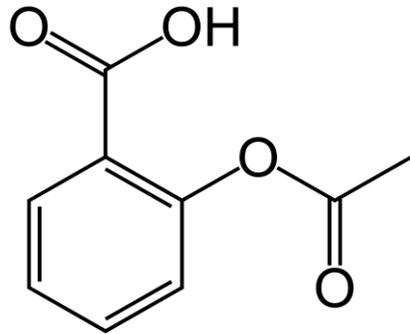
## Inhibidores de la ciclooxigenasa: AAS, Triflusal (Disgren ®)

- A pesar de su inespecificidad por los prostanoïdes plaquetarios, estos fármacos **son los más utilizados**.
- La **aspirina** produce inhibición irreversible -mediante **acetilación** de su centro activo- **de la enzima COX**.
- Se impide así la formación tanto de **TXA<sub>2</sub>** en las plaquetas como de **PGI<sub>2</sub>** en las paredes de los vasos.

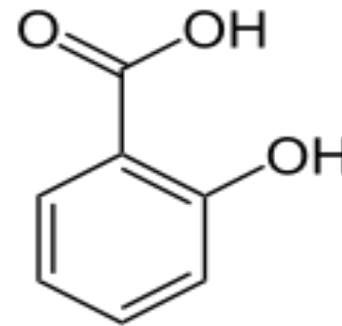
## REGULACIÓN DE ACTIVIDAD PLAQUETARIA



- Sin embargo, la enzima plaquetaria se inhibe en mayor medida que la vascular, lo que llevo a plantearse que debía existir una dosis que redujera suficientemente la síntesis de  $\text{TXA}_2$  respetando al máximo la  $\text{PGI}_2$ , definir esta dosis se denominó «el dilema del AAS»
- La explicación que se acepta es de tipo farmacocinético, en base al metabolito principal que produce el AAS  $\rightarrow$  AS.



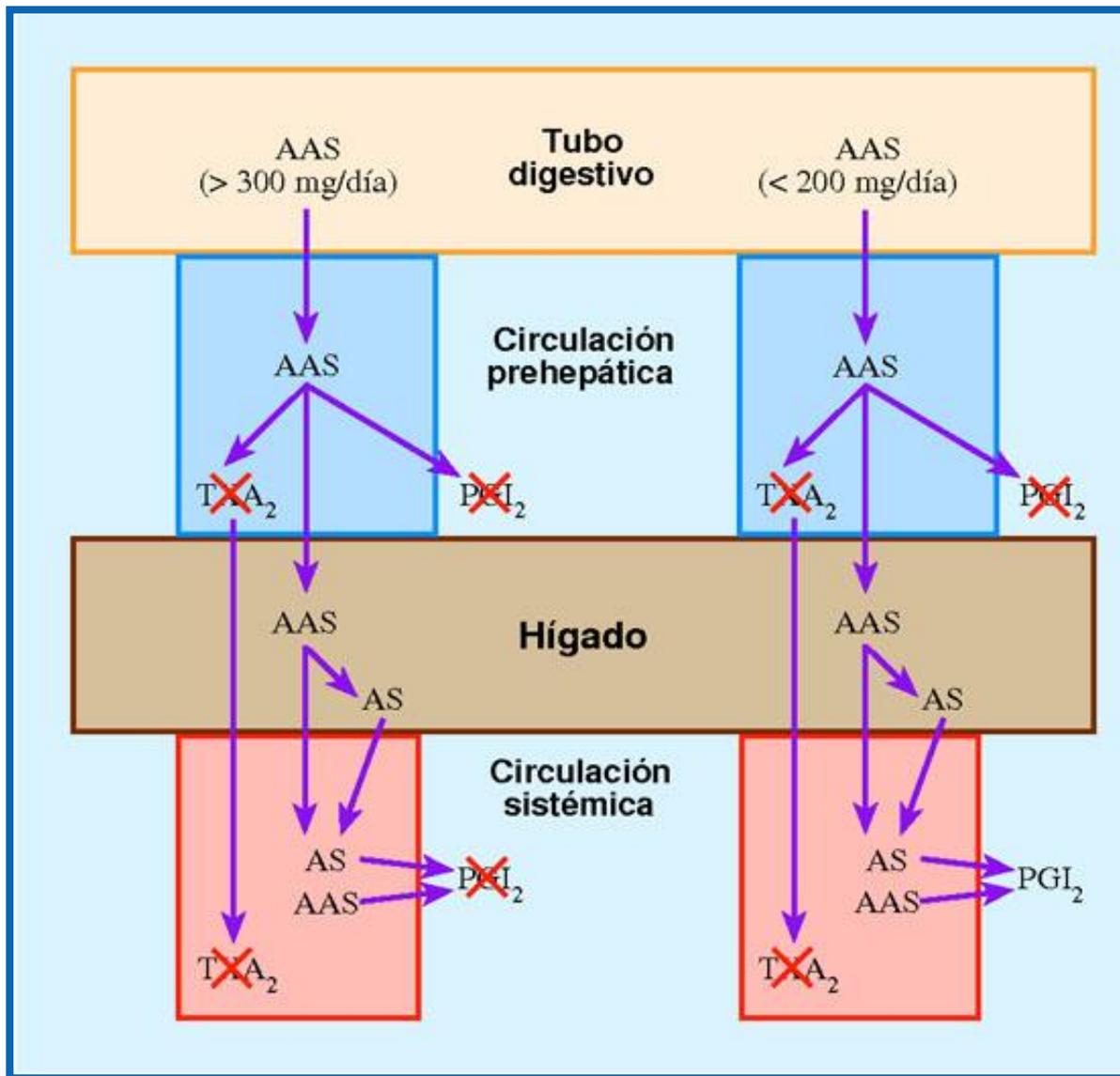
**AAS**



**AS**

- El **AS** se une a la **COX** pero no la inhibe, pero compite con el AAS evitando su unión con la enzima:
  - **Dosis altas** ( $>300\text{mg/día}$ ) → **Bloqueo** de la producción de **TXA<sub>2</sub>** y **PGI<sub>2</sub>**.
  - **Dosis moderadamente bajas** ( $< 150\text{-}200\text{ mg/día}$ ) → **Bloqueo** de sólo de **TAX<sub>2</sub>**.





Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

- Las plaquetas, después de la administración de AAS **no recuperan la síntesis del TXA<sub>2</sub>** (son incapaces de sintetizar la COX) hasta que se reemplace la cohorte afectada de plaquetas (7-10 días).
- Sin embargo, el **endotelio si es capaz de restaurar la síntesis de COX.**
- *Dosis bajas de aspirina administradas intermitentemente deberían disminuir la síntesis de TXA<sub>2</sub> sin reducir de forma drástica la síntesis de PGI<sub>2</sub>.*



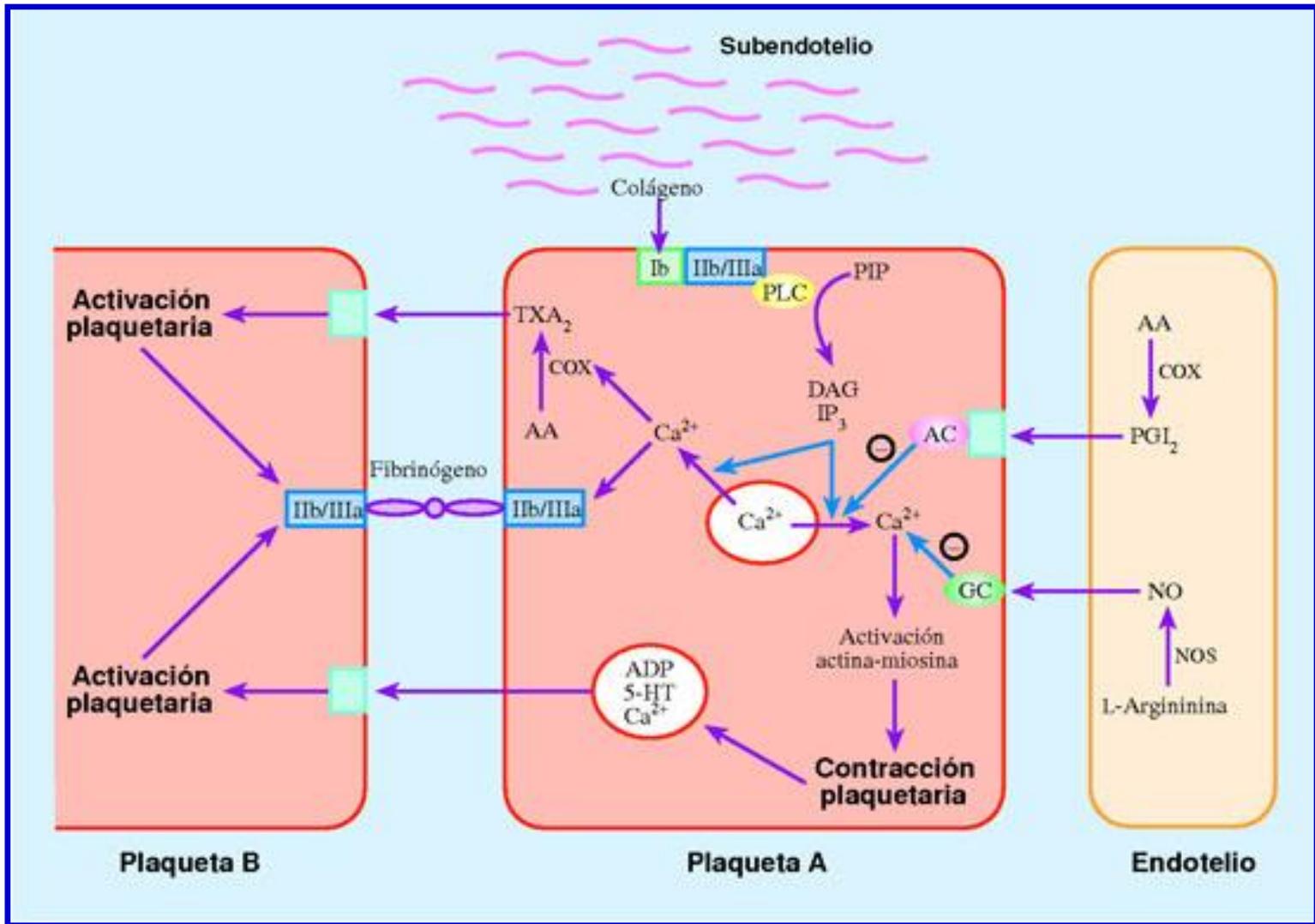
- Demostrada su **eficacia** en el infarto de miocardio agudo a dosis bajas (entre 150 y 200 mg/24 h o 300mg/48 h) **para disminuir su repetición o bien para prevenir su aparición en sujetos de alto riesgo.**
- Existe una **forma de AAS de liberación sostenida** (Tromalyt ®), que mantiene niveles bajos pero mantenidos de AAS.

## Bloqueantes de la acción de ADP

- La **ticlopidina** (Tiklid ®) y **clopidogrel** (Plavix ®) **inhiben la agregación plaquetaria inducida por el ADP**, ya que **interfieren en el proceso por el que la activación de los receptores ADP activan los sitios de fijación para el fibrinógeno**:

*Imposibilidad de la fijación del fibrinógeno con el complejo GP/IIb/IIIa de la plaqueta.*



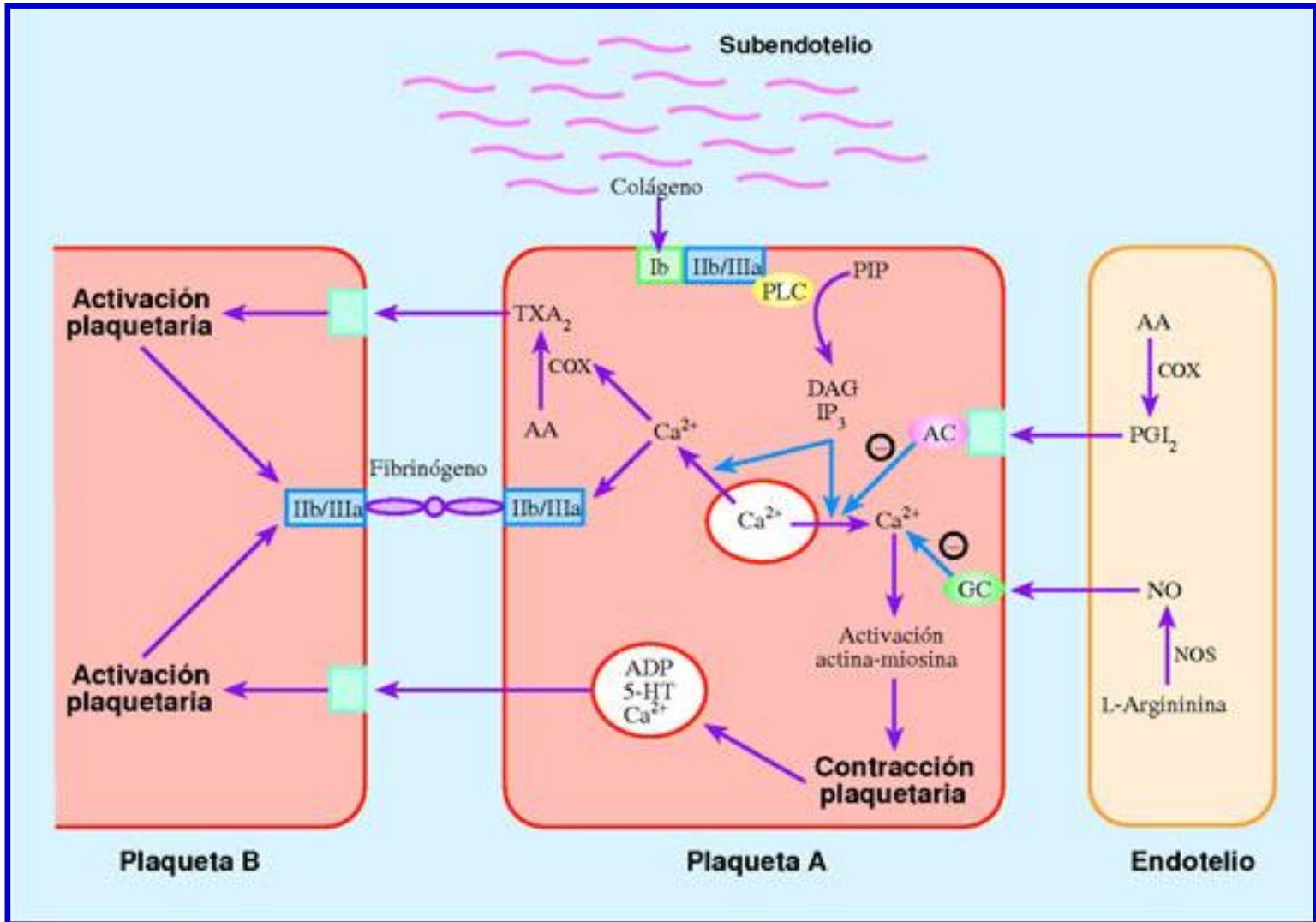


Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

## Inhibidores de las fosfodiesterasas

- **Dipiridamol** (Persantin®): **Vasodilatador y modesto antiagregante.**
- **Bloquea las fosfodiesterasas** encargadas de la degradación del AMP<sub>c</sub>/GMP<sub>c</sub> **intraplaquetar con lo cual aumentan los niveles de AMP<sub>c</sub>/GMP<sub>c</sub>.**
- Estos **nucleótidos** son **mediadores** intraplaquetarios de moléculas antiagregantes endógenas como PGI<sub>2</sub> o el NO.



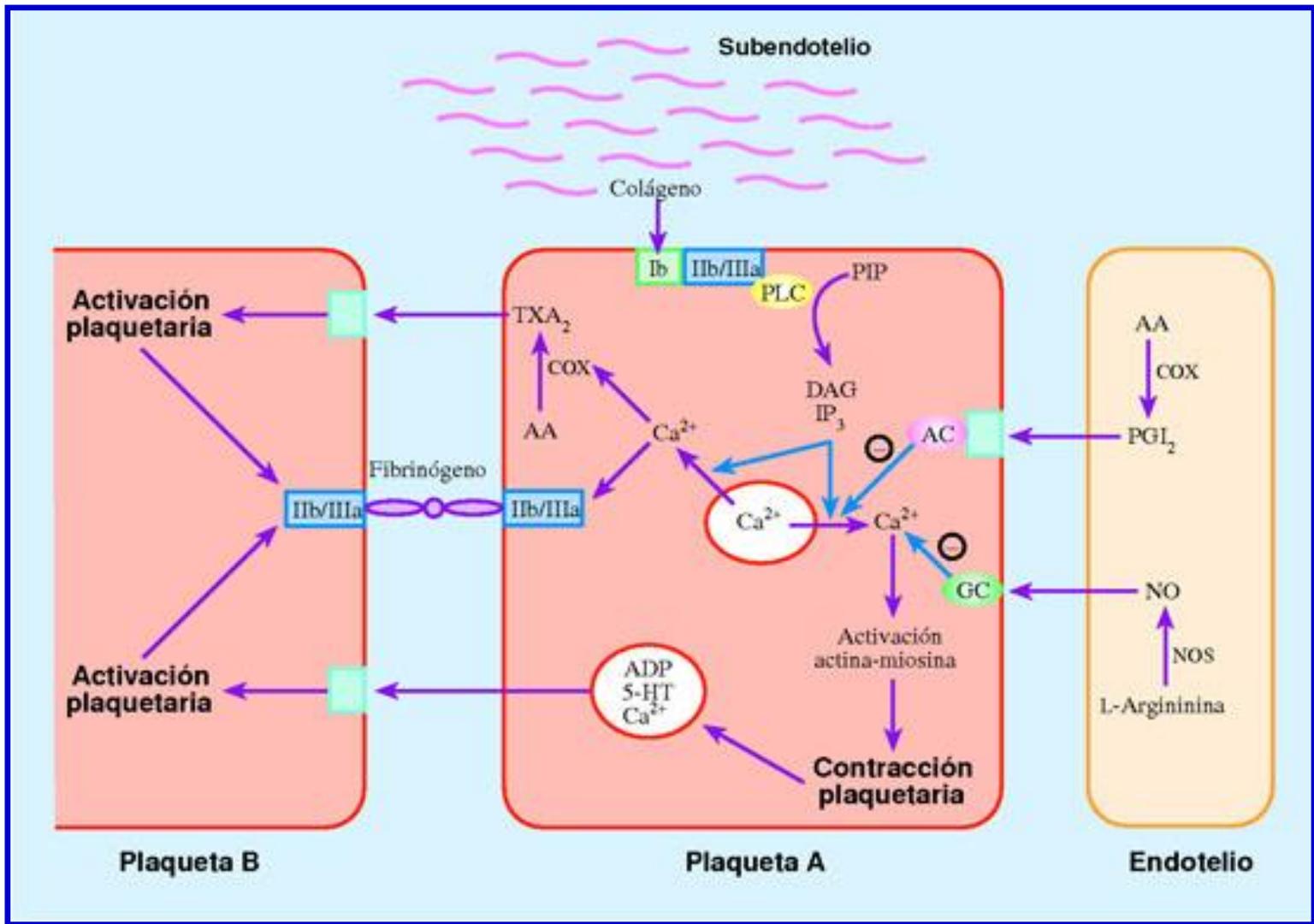


Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

- **No se emplea como monoterapia:** El efecto antiagregante se obtiene a dosis que origina efectos secundarios vasodilatadores.
- Normalmente asociado al AAS en la **prevención del ACV**
- También con AO en la **profilaxis antitrombótica** en casos de válvulas cardíacas protésicas.

## Análogos de inhibidores naturales de la agregación

- La propia  $PGI_2$  (epoprostenol) o la prostaglandina E1 son potentes inhibidores de la agregación plaquetaria, pero producen una intensa vasodilatación no deseable.
- Para evitar esto se han desarrollado análogos de uso clínico como el iloprost.
- Su corta vida media, limita su uso a situaciones como la cirugía de cortocircuito coronaria y procedimientos similares.
- Los análogos estables de la prostaciclina podrían ser valiosos en las enfermedades tromboembólicas.



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

## Bloqueantes del receptor IIb/IIIa

- **Mucho más potentes** que los antiagregantes tradicionales, cuya utilidad terapéutica está limitada por la vía de administración y por su propia potencia farmacológica.
- **Inhibiciones de la agregación plaquetaria del 80% a los 5 minutos de su administración.**
- Entre los receptores plaquetarios que aparecen en su superficie cuando las plaquetas son activadas, se encuentra el complejo de **glucoproteína (GP) IIb/IIIa** ( $\cong 50.000$ ), que reconoce y fija las cadenas de fibrinógeno, formando la trama plaqueta-fibrinógeno-plaqueta del tapón hemostático.

- **Abciximab**

- ❑ Anticuerpo monoclonal que se acopla a los receptores IIb/IIIa bloqueándolos. **Alta afinidad por el receptor y baja velocidad de disociación.**
- ❑ Muy potente y solo se puede administrar por **infusión IV**. La **incidencia de episodios hemorrágicos es alta.**
- ❑ La indicación autorizada es la **prevención de la obstrucción vascular en pacientes sometidos a** angioplastia en tratamiento aditivo al AAS y heparina.

- **Tirofibán y eptifibátida**

- ❑ Son bloqueantes del complejo IIb/IIIa, con alta afinidad por el complejo receptor, pero rápida velocidad de disociación.
- ❑ Indicados en la **prevención del IM en pacientes con angina inestable o que hayan sufrido un ataque de infarto en las últimas 12 horas.**

## Otros productos

- La **pentoxifilina** (Hemovas ®) un derivado xántico que presenta efecto hemorreológico → **Aumenta la flexibilidad de la membrana de los hematíes disminuyendo así la liberación de ADP.**
- Su efecto antiagregante se ve **completado con un efecto inhibitor sobre la fosfodiesterasa.**
- **Arteriopatía obliterante periférica** y **trastornos circulatorios** de causa arterioesclerótica, diabética, inflamatoria o funcional