



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REPORTE DE CASOS

Alergia al clopidogrel: hipersensibilidad con exantema y neutropenia, reporte de dos casos y revisión de la literatura

Allergy to clopidogrel: hypersensitivity with exanthema and neutropenia: report of two cases and literature review

Carlos E. Uribe, MD.; José J. Lugo, MD.; Luis I. Calderón, MD.; Pablo Castro, MD.; Germán Gómez, MD.; Edgar Hurtado, MD.; Gilberto Estrada, MD.

Bogotá, DC., Colombia.

El clopidogrel es uno de los antiagregantes plaquetarios que más se utiliza en la actualidad en cardiología, y su uso viene en incremento desde su introducción en la práctica clínica.

La alergia a este medicamento es rara. Como su uso es cada día más habitual y se considera esencial en la profilaxis de trombosis del stent, cuando en estos casos se presenta una reacción alérgica, el médico se enfrenta a un dilema difícil de resolver, ya que su suspenderlo en pacientes con stents medicados podría tener consecuencias catastróficas.

En este artículo se describen dos casos de hipersensibilidad al clopidogrel y se realiza una revisión de la literatura y de las opciones disponibles que existen ante la alergia a este medicamento, así como los protocolos de desensibilización al mismo.

PALABRAS CLAVE: clopidogrel, alergia, exantema, neutropenia, desensibilización.

Clopidogrel is actually one of the most common used inhibitors of platelet aggregation in cardiology and its use is being increased since its introduction in the clinical practice.

Allergy to this medicine is rare. As it is now more currently used and is considered essential in the prophylaxis of stent thrombosis, when allergy supervenes, the physician faces a dilemma difficult to solve, because in these patients with medicated stents, its suspension could be catastrophic.

In this article, two cases of hypersensitivity to clopidogrel are described. Review of literature and of the available options for treating this allergy and of the protocols of desensitization to this medicine is done.

KEY WORDS: clopidogrel, allergy, exanthema, neutropenia, desensitization.

(Rev Colomb Cardiol 2007; 14: 299-307)

Departamento de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Clínica Abood Shaio. Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Carlos E. Uribe, MD. Clínica Cardiovascular Santa María, Departamento de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Calle 78B No. 75-21, Medellín, Colombia. Correo electrónico: uribemd@hotmail.com

Recibido: 02/11/06. Aprobado: 14/06/07.

Introducción

El clopidogrel, un derivado tienopiridínico, es un antiagregante plaquetario que actúa mediante un antagonismo no competitivo del receptor de adenosín difosfato (ADP) de la plaqueta (1). En combinación con el ácido acetil salicílico, se considera como esencial en la profilaxis contra la trombosis del stent y como tratamiento adicional en la enfermedad cardiaca isquémica (1). Ambos medicamentos constituyen el actual régimen antiplaquetario durante el implante de stents coronarios; sin embargo esta combinación no es posible en algunos casos, particularmente en pacientes que presentan alergias al clopidogrel (1).

En muchos estudios se demuestra que el perfil de seguridad del clopidogrel es similar al del ácido acetil salicílico y mucho mejor tolerado que la ticlopidina, con eventos adversos inferiores al 1% (2).

A continuación se presentan dos pacientes quienes desarrollaron alergia al clopidogrel documentada y que mejoraron luego de su suspensión; además, se realiza una revisión de la literatura y de las alternativas de tratamiento disponibles.

Reporte de casos

Caso 1

Hombre de 58 años de edad, procedente de Bogotá, con antecedentes de angina inestable, a quien se le implantó un stent liberador de medicamento Cypher en la arteria coronaria derecha, sin complicaciones.



Figura 1. Exantema máculo-papular en tórax anterior.

El paciente tomaba previamente medicación antiisquémica con ácido acetil salicílico, lovastatina y metoprolol sin presentar ningún evento adverso. Se dio salida con el esquema terapéutico previo y se agregaron 75 mg/día de clopidogrel.

Tres días después consultó al servicio de urgencias de la Clínica Aboot Shaio por exantema máculo-papular, que se inició en su rostro y luego comprometió el tórax y las extremidades, con prurito asociado a la ingestión de clopidogrel (Figuras 1, 2 y 3).



Figura 2. Exantema máculo-papular en espalda.



Figura 3. Exantema máculo-papular en región axilar.

El recuento hemático inicial mostró leucopenia, neutropenia y linfocitosis (Tabla 1).

Los demás exámenes de laboratorio como creatinina y electrolitos, se encontraban dentro de los rangos normales.

Desde el ingreso a urgencias al paciente se le suspendió el clopidogrel y se continuó con ácido acetil salicílico, metoprolol, lovastatina y enoxaparina a dosis de anticoagulación.

Además, se inició tratamiento con antihistamínicos y esteroides.

Al día siguiente de suspendido el clopidogrel, el paciente refirió mejoría de los síntomas, menos prurito y disminución del exantema hasta su desaparición. Mostró completa resolución de la serie blanca en el recuento hemático posterior (Tabla 2).

En junta médica se decidió no administrar ticlopidina debido al riesgo de neutropenia subsiguiente.

Se dio de alta con dipiridamol oral, lovastatina, metoprolol y ácido acetil salicílico.

Caso 2

Hombre de 76 años de edad, con antecedentes de enfermedad coronaria severa y cirugía de revascularización miocárdica previa hace once años, e hipertensión arterial. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de angina estable clase canadiense II, por lo cual se realizó perfusión miocárdica con isonitrilos, que resultó positiva para isquemia miocárdica en la cara inferolateral (10%).

El día siguiente se realizó cateterismo, que mostró lesión severa en la arteria descendente anterior distal al puente arterial mamario izquierdo.

Se programó para implante de stent liberador de medicamento, el cual se efectuó una semana después por retraso en la autorización correspondiente.

Se le administró dosis de carga de clopidogrel 600 mg vía oral, y 24 horas más tarde el paciente desarrolló exantema máculo-papular pruriginoso en tórax, espalda y miembros inferiores (Figuras 4 y 5).

Tabla 1
RECUENTO HEMÁTICO DE INGRESO

Glóbulos blancos	3.500 cells/ μ L	VN: 5.000 - 10.000/mm ³
Neutrófilos	57%	VN: 3.000 - 7.000 x mL
Linfocitos	24%	VN: 1.500 - 5.000 x mL
Eosinófilos	6,5%	VN: 100 - 600 x mL
Monocitos	11,4%	VN: 100 - 800 x mL
Hemoglobina	14,9 g/dL	VN: 12 - 18 g/dL
Hematocrito	42%	VN: 37% - 47%
Plaquetas	229.000 mm ³	VN: 150.000 - 400.000 x mL

Tabla 2
RECUENTO HEMÁTICO DOS DÍAS DESPUÉS DE LA SUSPENSIÓN DE CLOPIDOGREL

Glóbulos blancos	6.000 cells/ μ L	VN: 5.000 - 10.000/mm ³
Neutrófilos	72%	VN: 3.000 - 7.000 x mL
Linfocitos	18%	VN: 1.500 - 5.000 x mL
Eosinófilos	0,8%	VN: 100 - 600 x mL
Monocitos	7,7%	VN: 100 - 800 x mL
Hemoglobina	14,9 g/dL	VN: 12 - 18 g/dL
Hematocrito	42%	VN: 37% - 47%
Plaquetas	229.000 mm ³	VN: 150.000 - 400.000 x mL



Figura 4. Exantema máculo-papular en miembros inferiores.

Se realizó hemograma y pruebas hepáticas el mismo día que el paciente desarrolló el exantema; éstos fueron normales (Tablas 3 y 4).

El paciente continuó con clopidogrel por tres días más, con tratamiento alterno con esteroides; sin embargo, el exantema y el prurito aumentaron en intensidad y se



Figura 5. Exantema máculo-papular en miembros inferiores.

realizó un nuevo cuadro hemático que mostró leucopenia severa (Tabla 5).

Luego de dos días de suspendido el clopidogrel, desaparecieron el exantema y el prurito, y el cuadro hemático regresó a los rangos normales.

Tabla 3
CUADRO HEMÁTICO EN EL DÍA INICIAL DEL EXANTEMA

Glóbulos blancos	5.900 cells/ μ L	VN: 5.000 - 10.000/mm ³
Neutrófilos	75%	VN: 3.000 - 7.000 x mL
Linfocitos	11,5%	VN: 1.500 - 5.000 x mL
Eosinófilos	8,4%	VN: 100 - 600 x mL
Monocitos	4,7%	VN: 100 - 800 x mL
Hemoglobina	15,3 g/dL	VN: 12 - 18 g/dL
Hematocrito	44%	VN: 37% - 47%
Plaquetas	156.000 mm ³	VN: 150.000 - 400.000 x mL

Tabla 4
PRUEBAS HEPÁTICAS EN EL DÍA INICIAL DEL EXANTEMA

TGP/ALT	37 u/L	VN: 6-40 u/L
TGO/AST	31 u/L	VN: 15-48 u/L
Bilirrubina total	1,60 mg/dL	VN: 0,00-1,40 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0,90 mg/dL	VN: 0,30-1,2 mg/dL
Bilirrubina directa	0,70 mg/dL	VN: 0,10-0,35 mg/dL
Fosfatasas alcalinas	62 U/L	VN: 56-119 U/L

Tabla 5
CUADRO HEMÁTICO TRES DÍAS DESPUÉS DE CONTINUAR CON CLOPIDOGREL

Glóbulos blancos	4.200 cells/ μ L	VN: 5.000 - 10.000/mm ³
Neutrófilos	46%	VN: 3.000 - 7.000 x mL
Linfocitos	25,9%	VN: 1.500 - 5.000 x mL
Eosinófilos	14,5%	VN: 100 - 600 x mL
Monocitos	12,9%	VN: 100 - 800 x mL
Hemoglobina	13,5 g/dL	VN: 12 - 18 g/dL
Hematocrito	39%	VN: 37% - 47%
Plaquetas	213.000 mm ³	VN: 150.000 - 400.000 x mL

El paciente se presentó en junta médica-quirúrgica, en donde se recomendó no realizar tratamiento intervencionista debido al riesgo de trombosis del stent, considerando también que la isquemia en la perfusión era leve, por lo que se dio de alta con tratamiento médico con estricta vigilancia.

Discusión

El clopidogrel es uno de los medicamentos de mayor uso en cardiología, tanto en prevención primaria como secundaria, debido a los beneficios que se observan en los diferentes estudios en cuanto a la mortalidad y la disminución de los eventos isquémicos en pacientes con historia de infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (1, 2). Además, su uso en pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST y recientemente en infarto agudo del miocardio con elevación del ST en quienes recibieron terapia trombolítica (8, 9), ha incrementado su empleo.

En cardiología intervencionista, la terapia antiagregante dual demostró mejorar los eventos adversos relacionados

con la realización de la intervención coronaria debido a la disminución de la trombosis aguda y subaguda del stent (3-7).

El clopidogrel es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, si bien recientemente se han reportado en la literatura casos de reacciones de hipersensibilidad como exantema, angioedema y urticaria (10-13). Las reacciones de hipersensibilidad cutáneas se desarrollan en el 5% de los pacientes en tratamiento con clopidogrel (19, 20).

Debido a la creciente cantidad de pacientes con indicaciones para clopidogrel, es muy probable que los clínicos se enfrenten a este dilema cada vez con más frecuencia.

Los dos casos que aquí se describen están en el rango de "casos probables" para alergia inducida por clopidogrel, cuando se somete al puntaje de naranjo para la probabilidad de eventos adversos producidos por un medicamento (16) (Tabla 6).

Existen reportes de alergia a los stents liberadores de medicamento, incluso con síntomas sistémicos idénticos

Tabla 6
PUNTAJE DE NARANJO DE LA PROBABILIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

	Si	No	No se sabe	Puntaje total
1. ¿Existen reportes previos concluyentes de este efecto adverso?	+1	0	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso luego la administración del medicamento?	+2	-1	0	0
3. ¿Mejoró la reacción adversa cuando el fármaco fue descontinuado o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se suministró el medicamento?	+2	-1	0	0
5. ¿Existen otras causas (diferentes a la administración de la droga) que podrían haber causado el efecto adverso?	-1	+2	0	0
6. ¿Apareció el efecto adverso cuando se administró el placebo?	-1	+1	0	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
8. ¿Incrementó el efecto adverso al aumentar la dosis o fue menos severo al disminuirla?	+1	0	0	0
9. ¿Presentó el paciente algún efecto adverso similar al exponerse a un fármaco parecido?	+1	0	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	0

Interpretación del puntaje de Naranjo

Puntaje de 9 o más significa que la reacción adversa a medicamentos es **altamente probable**.

Puntajes de 5 a 8 significan que la reacción adversa a medicamentos es **probable**.

Puntajes de 1 a 4 significan que la reacción adversa a medicamentos es **posible**.

Puntajes de 0 o menos significan que la reacción adversa a medicamentos es **dudosa**.

Tomada de: Naranjo CA, Busto U, Sellers M et al. Method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30: 239-45.

a los que aquí se describen. El mecanismo de la alergia parece relacionarse con el polímero y no con el fármaco como tal; así mismo, la posibilidad de alergia al níquel del stent, es poco probable ya que la experiencia acumulada previa con los stents convencionales no ha demostrado efectos sistémicos prolongados por alergia a ese metal (17-19).

La reacción alérgica sistémica de los stents medicados parece durar más de dos semanas como mínimo (18).

En el primer paciente la posibilidad de que esta reacción sea producida por el stent medicado con sirulimus es baja, debido a que cuando se suspendió el clopidogrel, el exantema mejoró al siguiente día. De igual forma, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud adaptados por Nebeker y colaboradores (18) para el reporte de eventos adversos de stents medicados, la alergia debe persistir por lo menos dos semanas luego de suspender las medicaciones incriminadas como responsables, y no esperar una reacción más corta como la que se reporta con las tienopiridinas (18, 19) (Tabla 7).

En el segundo paciente el evento se correlacionó claramente con el inicio del clopidogrel, y éste no recibió

stents medicados ni antes ni después de tomar la medicación. De igual forma, el exantema disminuyó rápidamente luego de suspender la medicación.

Los pacientes con alergias a las tienopiridinas usualmente presentan los síntomas dentro del día 2 al 21 de comenzada la administración del medicamento y dura de 2 a 30 días (promedio de 5 días), incluso sin suspenderlo (21).

Para algunos autores, cuando el compromiso es únicamente en piel (aislado) y el paciente tolera el exantema, sin leucopenia, podría darse espera a que el exantema desaparezca (21). En los dos pacientes que se reportan en este trabajo, se presentó leucopenia asociada al exantema además de prurito que no fue tolerado a pesar del tratamiento con antihistamínicos y esteroides, lo que obligó a la suspensión del fármaco.

Aunque el mecanismo inmunológico preciso de la hipersensibilidad al clopidogrel no es del todo claro, la opinión de la mayoría de expertos es que ésta es mediada por IgE, o reacción de hipersensibilidad del tipo I.

Lo anterior tiene soporte en el hecho de que existen reportes en la literatura de pacientes con prueba

Tabla 7
APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA UN AGENTE POTENCIAL CAUSAL

Agente	Criterio de clasificación
Agentes antiplaquetarios	Cierto si los hallazgos de hipersensibilidad se resolvieron con la retirada y recurrieron con la reexposición al agente causante. Probable si la reacción se resolvió después de la retirada del agente causal. Poco probable si hubo exposición anterior continua sin hallazgos clínicos de hipersensibilidad o no se presentaron cambios de hipersensibilidad en respuesta a la retirada o a la reexposición al alergeno.
Agentes intravenosos usados en el implante	Cierto si los hallazgos de hipersensibilidad se resolvieron con la retirada o recurrieron con la reexposición al alergeno. Probable si la reacción comenzó el día del implante y se resolvió en los próximos dos días. Poco probable si la reacción comenzó después de dos días del uso de estos agentes.
Stent liberador de medicamento	Cierto si hubo evidencia histórica de una reacción eosinofílica confinada al área del stent en la autopsia. Probable si todas las otras causas potenciales de hipersensibilidad, fueron calificadas como no relacionadas (todas las medicaciones fueron descontinuadas) y que hubiera evidencia de una persistencia de la respuesta alérgica de por lo menos dos semanas de duración. No probable si otro agente fue identificado como posible causa de la hipersensibilidad.

Tomado de: Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 175-81.

intradérmica positiva para clopidogrel, lo que apoya la hipótesis de ser una reacción del tipo I (22, 14).

También puede ser posible que la hipersensibilidad se produzca por un metabolito del clopidogrel y no por el clopidogrel como tal (22, 14).

El manejo de los pacientes con hipersensibilidad al clopidogrel es complejo, debido a que las alternativas disponibles son limitadas y la información que existe en la literatura se basa en reportes anecdóticos de casos aislados.

Lo anterior se suma al hecho de que estos pacientes se encuentran en un riesgo elevado de presentar un evento isquémico cardiaco mayor si se intentase suspender el clopidogrel, y por ello hacen de este un problema más alarmante. En algunos estudios se reporta un incremento del riesgo de trombosis del stent en 90 veces, cuando se descontinúan en forma prematura (23).

Dentro de las alternativas disponibles como sustitución al clopidogrel, se encuentra la ticlopidina, una tienopiridina con estructura química similar al clopidogrel, del cual difiere en que éste presenta la adición de un radical carboximetil suplementario.

La desventaja de la sustitución por la ticlopidina radica en la alta incidencia de reacción cruzada con clopidogrel, la cual se demuestra en la mayoría de los pacientes que se reportan en la literatura, en donde el cambio a ésta no mejoró la reacción, y finalmente terminaba sustituyéndose por otro tipo de antiplaquetario (10-13, 15, 22).

Debido a que en una proporción importante de pacientes con alergia al clopidogrel se presenta neutropenia, a menudo no es posible hacer el cambio a este medicamento, como es el caso de los dos pacientes que aquí se exponen.

Para la mayoría de autores, si no existe leucopenia, es una primera opción, pero debe hacerse una estricta vigilancia al paciente debido a la alta incidencia de reacción cruzada y de reacciones adversas de la ticlopidina (10, 15).

Algunos proponen administrar otros antiplaquetarios alternos, con efectividad poco probada y evidencia aun más escasa; éstos son el dipiridamol a dosis de 75 mg tres veces al día, o el antiplaquetario cilostazol 100 mg cada 12 horas (24). Sin embargo, no son tan recomendadas por la falta de evidencia y las dudas en cuanto a su

efectividad en comparación con la terapia antiplaquetaria dual tradicional, frente a la trombosis del stent (24).

No se recomienda el uso de warfarina como sustitución al clopidogrel, debido a la evidencia que demuestra la inferioridad de este régimen cuando se compara con la terapia antiplaquetaria dual, y la casi mínima diferencia cuando se compara con el ácido acetil salicílico solo (7, 22).

Con el advenimiento de los stents medicados, en donde la trombosis aguda y subaguda es todavía más crítica que con los stents convencionales, se recomienda cada vez más la terapia de desensibilización al clopidogrel, similar a lo que se realiza con las penicilinas o el ácido acetil salicílico. Las tasas de éxito con este método van desde el 70% al 90% (15).

El mecanismo de acción de la desensibilización se da por la inducción de un estado de no respuesta o inducción de refractariedad de los mastocitos al estímulo antígeno-anticuerpo en la membrana. De modo que a pesar de que existen complejos antígeno-anticuerpo adheridos, los receptores de IgE en la membrana del mastocito, no existe una degranulación como tal (15, 22).

Se exponen dos protocolos en los cuales se emplean dosis crecientes de clopidogrel, preparadas previamente por un farmacéutico en solución acuosa y polvo de clopidogrel (15, 22).

El primero fue propuesto por Camara y colaboradores (15); se empleó en tres pacientes, con dosis crecientes cada 30 minutos, y tomó ocho horas en completarse. Y el segundo, el de Walter y colaboradores (22), en el cual se incluyeron ocho pacientes con dosis cada 15 minutos, que tomó tres horas (Tablas 8 y 9).

Idealmente, los pacientes deben estar en una unidad de cuidado intensivo vigilada, con disponibilidad de todos los fármacos para tratar una anafilaxia y bajo supervisión de un alergólogo (22). También se debe considerar la firma de un consentimiento escrito antes de iniciar el protocolo (15).

Los beta-bloqueadores se deben suspender antes de intentar la desensibilización, debido a que incrementa la síntesis de mastocitos y la liberación de histamina. Los beta-bloqueadores son los principales factores de riesgo de muerte cuando se desarrolla anafilaxia producida

Tabla 8
PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN AL CLOPIDOGREL
SEGÚN CAMARA Y COLABORADORES

Dosis	Concentración	mL
1.	0,005 mg	0,5 mg/mL
2.	0,010 mg	0,02
3.	0,020 mg	0,04
4.	0,040 mg	0,08
5.	0,080 mg	0,16
6.	0,160 mg	0,32
7.	0,300 mg	0,60
8.	0,600 mg	1,20
9.	1.200 mg	5 mg/mL
10.	2,5 mg	0,5
11.	5 mg	1
12.	10 mg	2
13.	20 mg	4
14.	40 mg	8
15.	75 mg	75 mg tableta
		1 tableta

* Todas las dosis se administran por vía oral, cada 30 minutos si no ocurre ninguna reacción adversa. Los pacientes son monitorizados con un equipo disponible para tratar anafilaxia. En caso de que ocurra alguna reacción adversa se avisa al alergólogo para que realice ajustes en el protocolo. El paciente se mantiene en observación al menos una hora después de la última dosis.

Tomada de: Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: A case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 525-527.

Tabla 9
PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN AL CLOPIDOGREL
SEGÚN WALKER Y COLABORADORES (22)

- Paciente que no recibió antihistamínicos ni esteroides por tres días.
- Betabloqueadores descontinuados por cuatro días.
- Paciente monitorizado en unidad de cuidado intensivo con adecuado acceso intravenoso.
- Epinefrina (1: 1.000) 0,3 mg intra muscular disponible inmediatamente.
- Dilución de clopidogrel preparada por un farmacéutico usando 75 mg de clopidogrel en polvo.

La siguiente escala de dosis de clopidogrel es dada a intervalos de a 15 minutos:

Dosis oral en miligramos (mg)

1.	0,02 mg
2.	0,05 mg
3.	0,15 mg
4.	0,5 mg
5.	1,5 mg
6.	5 mg
7.	15 mg
8.	45 mg
9.	75 mg

Tomada de: Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA. Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity: initial clinical experience. *J Invasive Cardiol* 2006; 18 (7): 341-4.

por la inmunoterapia con alergenos (15, 22). Si la anafilaxia se desencadena, es más difícil de revertir en presencia de beta-boquedores (15).

El protocolo de desensibilización está contraindicado si hay historia de síndrome de Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa o necrólisis epidérmica tóxica (15, 22).

Es importante saber que una vez se haya desensibilizado, si el paciente suspende el medicamento por más de 48 horas, el estado de desensibilización se pierde y es preciso volver a iniciar el esquema de desensibilización (15, 22). Es básico, entonces, hacer énfasis en la adherencia al tratamiento antes de someterse al protocolo de desensibilización.

Conclusión

El paciente con alergia al clopidogrel continúa siendo un reto en la actualidad. Cada vez más se proponen los protocolos de desensibilización debido a que no existen alternativas lo suficientemente probadas para reemplazar al clopidogrel como antiplaquetario y evitar la trombosis del stent. Lo anterior es de especial importancia por el advenimiento actual de los stents medicados en donde la trombosis es un factor más crítico que con los stents convencionales.

Bibliografía

1. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60: 347-377.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
3. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer R, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-6.
4. Wang X, Oetgen M, Moussa I, Maida R, Kreps E, Iyer S, et al. The effectiveness of the combination of Plavix and aspirin versus Ticlid and aspirin after coronary stent implantation. *Abstract TCT-48. Am J Card* 1998; 82 (suppl. 7A): 195.
5. Jauahr R, Savino S, Deutsch E, Shaknovich A, Parikh M, Shannon T, et al. Aspirin and clopidogrel combination therapy in coronary stenting: a prospective registry. *Abstract TCT-262. Am J Card* 1998; 82 (suppl. 7A): 96S.
6. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomised comparison of antiplatelet and antiocoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
7. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
10. Khambekar SK, Kovac J, Gershlick AH. Clopidogrel induced urticarial rash in a patient with left main stem percutaneous coronary intervention: Management issues. *Heart* 2004; 90: e14.

11. Sarrot-Reynauld F, Bouillet L, Bourrain JL. Severe hypersensitivity associated with clopidogrel. *Ann Intern Med* 2001; 135: 305-306.
12. Fischer TC, Worm M, Groneberg DA. Clopidogrel-associated angioedema. *Am J Med* 2003; 114: 77-78.
13. Gowda RM, Misra D, Khan IA. Hypersensitivity skin rash: an adverse drug reaction to clopidogrel loading dose. *Int J Cardiol* 2004; 95: 333.
14. Vigo PG, MacDowell AL, Wedner HJ. Successful desensitization with clopidogrel after a positive skin test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 132.
15. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: A case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 525-527.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers M et al. Method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
17. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690-7.
18. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 175-81.
19. Azarbal B, Currier JW. Allergic reactions after the implantation of drug-eluting stents: is it the pill or the polymer? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 182-3.
20. Mosby's Drug Consult. St. Louis, MO: Elsevier Inc., 2004.
21. Yosipovitch G, Rechavia E, Feinmesser M, et al. Adverse cutaneous reactions to ticlopidine in patients with coronary stents. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (3 Pt 1): 473-6.
22. Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA. Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity: initial clinical experience. *J Invasive Cardiol* 2006; 18 (7): 341-4.
23. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
24. Spinler SA. Therapeutic Dilemmas with Clopidogrel, Lecture at the 20th. Annual Pharmacists Invitational Conference on Antithrombotic Therapy (PICAT), University of Wisconsin Continuing Education Program, in Las Vegas, NV, on December 3, 2005.