

# ALERGIA A DROGAS DE ABUSO

## ALLERGY TO ILLICIT DRUGS

Armentia Alicia<sup>1ab</sup>, Ruiz-Muñoz Pedro<sup>c</sup>, Martínez Quesada Jorge<sup>d</sup>, Postigo  
Ioia<sup>d</sup>,

Martín Gil Francisco Javier<sup>be</sup>, Martín-Armentia Blanca<sup>bf</sup>, Herrero Manuel<sup>bf</sup>,  
Conde María Rosa<sup>bf</sup>

<sup>1</sup> Académico correspondiente, Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid

<sup>a</sup>Profesora Titular, <sup>b</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

<sup>c</sup>Centro Asistencial San Juan de Dios, Palencia. <sup>d</sup>Departamento de Inmunología,  
Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco.

<sup>be</sup>Servicio de Análisis Clínicos. <sup>bf</sup>Unidad de Investigación.

Correspondencia: Dra. Alicia Armentia, Sección de Alergia, Hospital Universitario Río Hortega, c/ Dulzaina 2, 47012 Valladolid. E-mail: [aliciaarmentia@gmail.com](mailto:aliciaarmentia@gmail.com)

Comunicación presentada el 10 de Octubre de 2012.

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 17-54

### RESUMEN

El *Cannabis* es la droga ilegal más consumida por los jóvenes. Es posible que la respuesta inmune y la toxicidad a las mismas estén relacionadas y que el organismo responda con un mecanismo tóxico-inmunológico.

El *cannabis* posee alérgenos que provocan una respuesta inmune en el organismo y puede ser un importante alérgeno en gente consumidora. Dada la exposición social, médica y ocupacional cada vez más frecuente a *Cannabis sativa*, se ha producido un aumento de la frecuencia de las reacciones alérgicas que, sin embargo, no se ha visto acompañada del deseado aumento de conocimiento sobre la reactividad IgE de alérgenos a *Cannabis*. No obstante, recientemente hemos identificado la secuencia peptídica madura de la proteína de transferencia lipídica (LTP) y del estudio de la reactividad a IgE de un Can s3 recombinante (rCan s 3), ha sido posible sintetizar un ADN complementario a partir del ARN de hojas de *Cannabis sativa L. spp sativa cv. Kompolti* procedentes del jardín botánico de la Universidad de Bonn, que ha sido útil en el diagnóstico y prevención de la alergia a cannabis.

En otro estudio extractos de *Papaver somniferum* se han utilizado en el diagnóstico de alergia a opioides.

**Palabras clave:** Heroína, morfina, opioides, alergia, drogadicción.

### SUMMARY

Due to the increasing social, medical, and occupational exposure to illicit drugs as cannabis and heroin, extracts from *Cannabis sativa* and *Papaver somniferum* were tested in allergic and drugs abusers people. The frequency of allergic reactions is growing but little is known about the IgE-reactivity of singledrugs allergens.

To identify the mature peptide sequence of the lipid transfer protein (LTP) and to study the IgE-binding reactivity of a recombinant Can s 3 (rCan s 3), a cDNA was synthesized from total RNA of leaves from *Cannabis sativa L. ssp. sativa cv. Kompolti* obtained from the botanical garden of the University Bonn. The amplification of the LTP gene was performed with a primer mix deduced from published amino acid sequences.

To determine the diagnostic accuracy of specific antibodies to morphine, codeine, rocuronium and oil body and aqueous fractions of *Papaver somniferum* seeds were used in the diagnosis and prevention of allergy to opioids.

**Key words:** Heroin, morphine, opioids, allergy, drug-abuser.

## INTRODUCCIÓN

Según el último informe anual del Observatorio Europeo de las Drogas, en la UE más de medio millón de consumidores de opiáceos, principalmente heroína, recibieron tratamiento en el 2009. Estas Sustancias produjeron casi 70.000 muertes por sobredosis. En muchas ocasiones los síntomas fueron de shock y comenzaron por insuficiencia respiratoria y lesiones cutáneas. España y Reino Unido son los países más afectados por este problema. La heroína causa el 25% de los ingresos en urgencias. (1).

Es posible que las respuestas adversas a las drogas no sean únicamente de tipo tóxico. Las drogas, son productos farmacológicamente activos como las Penicilinas o los venenos de himenópteros, alérgenos para los que se ha demostrado respuestas de hipersensibilidad graves. Sugerimos que las drogas pueden poseer alérgenos vegetales similares a los de los pólenes y plantas, que provoquen también en población predispuesta, una respuesta inmune. Es posible que esta respuesta inmune y la toxicidad a las mismas estén relacionadas y que el organismo realmente responda con un mecanismo tóxico-inmunológico. La población joven y productiva es la más afectada por ambas enfermedades y pudiera existir un nexo de unión entre ellas.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a cannabis, heroína y morfina en grupos de pacientes consumidores de heroína y otras drogas de abuso que acuden a ACLAD (Asociación Castellano-Leonesa de ayuda a drogadependientes) y en pacientes alérgicos atendidos en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Si la detección de sensibilización a cannabis y heroína fuera posible por métodos alergológicos se abriría una vía diagnóstico-terapéutica con importantes repercusiones sociales, legales y de salud. También se tendría un nuevo método para prevenir anafilaxias intraoperatorias por morfínicos.

La justificación del trabajo fue lograr nuevos métodos que permitan el diagnóstico de la hipersensibilidad a cannabis y heroína incluso en momentos en que no se está consumiendo (que es la limitación de las técnicas actuales) y conocer

factores predictivos de riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a cannabis, la heroína o a opiáceos.

## ANTECEDENTES

En 2010 concluimos, gracias a una beca SACYL concedida en el 2008, un primer trabajo en una serie de 340 pacientes (alérgicos, drogodependientes y controles sanos) de investigación de hipersensibilidad a *cannabis*, y obtuvimos una alta rentabilidad de las pruebas alérgicas (cutáneas, anticuerpos específicos y provocaciones) en el diagnóstico de estos pacientes y en la detección de consumidores de una forma muy sensible y específica, incluso en momentos en que no estaban consumiendo la droga (figura 1). Estas pruebas han resultado eficaces y de bajo coste en el diagnóstico de la dependencia a *cannabis* y de los cuadros de hipersensibilidad alérgica a esta droga (2).

En esta segunda fase nos planteamos el estudio de la hipersensibilidad a otra importante droga de abuso: la heroína. Aunque en los últimos años parece existir un descenso en su consumo, se han asistido en urgencias muchos casos que pensamos erróneamente diagnosticados de sobredosis, ya que el cuadro clínico era generalmente de asma angioedema o anafilaxia.

Prick Cannabis			IgE Cannabis		
Cut off	Sensibilidad	Especificidad	Cut off	Sensibilidad	Especificidad
17,8	92,9	87,1	0,30	88,1	95,7
23,1	85,7	93,5	0,40	88,1	96,0

Rentabilidad diagnóstica para  $\text{area de prick} \geq 19\text{mm}^2$  e  $\text{IgE} \geq 0.35\text{kU/L}$  versus provocación bronquial positiva.



Figura 1. *Cannabis sativa* hembra.

Hay que tener en cuenta que la heroína es químicamente similar a la morfina (figuras 2 y 3) y la sensibilización a opiáceos es también una de las causas más frecuentes de anafilaxia intraoperatoria (2).

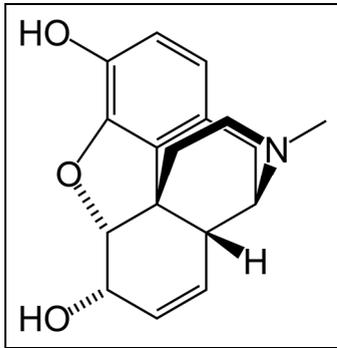


Figura 2. Heroína.

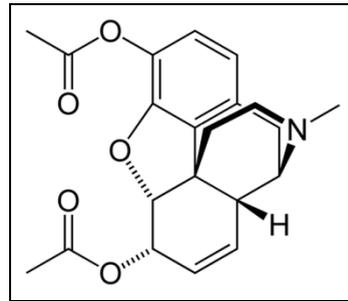


Figura 3. Morfina.

La adicción a drogas como la heroína y el asma son importantes problemas sociales. (3). Tras el inicio del uso farmacológico de la heroína empezaron a aparecer eccemas en personal sanitario relacionado con su manipulación y síntomas respiratorios asociados. Los estudios realizados en esa época concluyeron en que la causa sería la liberación inespecífica de histamina u otros factores no alérgicos (4). Sin embargo, se siguieron publicando casos de asma y anafilaxia en consumidores de esta droga (5-11). Todos los casos descritos tenían en común hallazgos clínicos de asma grave de aparición súbita y cuadros de anafilaxia, que a veces fueron primeramente diagnosticados como sobredosis.

Las propiedades conocidas de los opiáceos de estimular inespecíficamente la liberación de histamina ofrecían una explicación a estos hallazgos, y se determinó que estas reacciones obedecían a un fenómeno anafilactoide no mediado por IgE. Sin embargo, en este momento, no había comercializada ninguna técnica “in vitro” para la medida de IgE específica a heroína. Esto, asociado a que las pruebas cutáneas (prick-tests) no eran consideradas útiles por la degranulación inespecífica de los mastocitos que producían, conllevó a que no se buscaran causas alérgicas en esta patología (12).

Recientemente, el laboratorio Phadia (Uppsala, Suecia) ha comercializado dos inmunoensayos para la detección de IgE específica: ImmnoCAP®Allergen c260 Quaternary Ammonium Morphine e ImmunoCAP®CAP Allergen c261 Pholcodine. El motivo de su salida al mercado fue la facilitación del diagnóstico de las reacciones por hipersensibilidad durante la anestesia, que es difícil debido al gran número de fármacos que son administrados al paciente durante este procedimiento (13-19). Se estima que el 60% de las reacciones graves por hipersensibilidad durante la anestesia

se deben a bloqueantes neuromusculares, y la estructura de la morfina es similar a la de los iones amonio de estos bloqueantes.

La medición de IgE a morfina podría ser usada como marcador de una posible sensibilización alérgica a estos bloqueantes. La heroína (diacetylmorfina) también tiene una estructura química similar a la morfina (figuras 2 y 3)

La Pholcodina es un derivado de la morfina usado como antitusivo en muchos jarabes, muchos de ellos especialidades farmacéuticas publicitarias, que en muchas ocasiones consumen los drogodependientes de heroína como sustitutivo de la misma (20-23). Es muy similar en estructura química a la Codeína (figura 4 y 5).

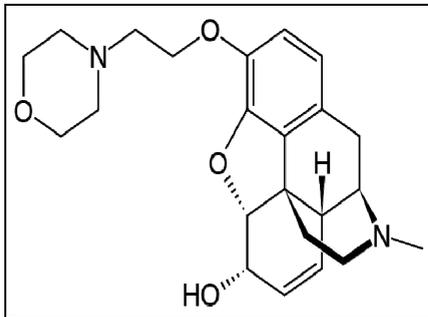


Figura 4. Pholcodina.

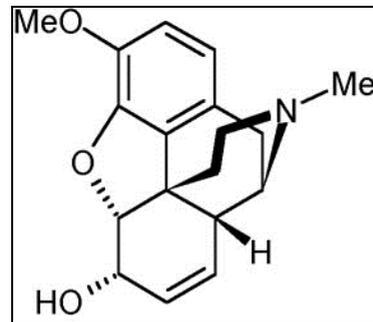


Figura 5. Codeína.

En nuestros estudios previos en drogodependientes, no teníamos posibilidad de medir IgE específica a Morfina y utilizamos como fuente de alérgenos semillas de adormidera (figuras 6, 7 y 8) (24), con lo que obteníamos una alta sensibilidad y especificidad (87 y 89% respectivamente), para detectar pacientes que sufrían de síntomas alérgicos tras inoculación de heroína.

En esta ocasión, utilizamos la determinación de la IgE a morfina, Pholcodina y también semillas de opio o adormidera (*papaver somniferum*) para valorar cual de las tres determinaciones es más eficaz como marcador de posible clínica adversa.

Era preciso un amplio estudio que mostrara la importancia de este problema de Salud. Este estudio se basó en técnicas alergológicas de rutina ya estandarizadas (que utilizamos habitualmente en la Sección de Alergia de nuestro Hospital) y en nuevas tecnologías de análisis y purificación de alérgenos basadas en la Biología Molecular. La justificación del trabajo fue lograr nuevos métodos que permitieran el diagnóstico de la hipersensibilidad a heroína incluso en momentos en los que no se está consumiendo (que es la limitación de las técnicas actuales) y conocer factores predictivos de riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a morfina u otros opiáceos. Esta investigación nos pareció de suma utilidad en cualquier análisis preoperatorio, para prevenir el riesgo de anafilaxia intraoperatoria y muerte del paciente u otros efectos

adversos en el tratamiento del dolor con opioides. Su utilización sería aplicable en los protocolos de seguridad para prevención de eventos adversos incluidos en el Servicio de Calidad de cualquier Hospital. En España y en otras naciones de la Unión Europea el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud ha formulado una estrategia encaminada a mejorar la seguridad de los pacientes atendidos en sus centros sanitarios, y la prevención de los efectos adversos de la anestesia en cirugía electiva es el primer punto de este Plan (13).

La limitación fundamental para la consecución de nuestros objetivos radicaba en que íbamos a trabajar con sustancias ilegales o sometidas a la normativa legal de estupefacientes. Hasta hoy, el Código Penal español prohíbe la venta de cannabis y heroína pero no prohíbe su consumo en lugares privados. Por otro lado la Ley de estupefacientes española (LEY 17/1967, DE 8 ABRIL. ESTUPEFACIENTES. (BOE núm. 86, de 11 abril 1967\*) señala que tendrán la consideración de artículos o géneros prohibidos los estupefacientes incluidos en las listas anexas al citado Convenio, con excepción de las cantidades necesarias para la investigación médica y científica, incluidos los experimentos clínicos con dichos estupefacientes que se realicen bajo la vigilancia y fiscalización de la Dirección General de Sanidad.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

La hipótesis de trabajo que nos planteamos fue que podría ser posible la hipersensibilidad alérgica a drogas en población de riesgo (atópicos, drogodependientes) al tener ambos un estado básico de inmunodeficiencia. Es posible que la heroína, droga de abuso muy consumida, pueda sensibilizar a población de riesgo de la misma manera que otros alérgenos farmacológicamente activos. Si existiera una técnica fiable de medir la hipersensibilidad a opiáceos se podría prevenir el 60% de anafilaxias intraoperatorias.

Los objetivos de nuestro estudio fueron valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a heroína en población consumidora y alérgica e intentar encontrar los epítomos responsables de esta hipersensibilidad. Se recogieron pacientes con clínica relacionada con opiáceos (morfinicos, codeína, analgésicos opioides) y tabaco, presunta población de riesgo, según demostró nuestro estudio previo con cannabis. Los objetivos específicos fueron:

1. Valorar la incidencia de alergia a heroína en una muestra amplia de pacientes alérgicos y en población consumidora.
2. Valorar la utilidad de la medición de IgE específica a heroína, morfina, pholcodina y semillas de adormidera como parámetro eficaz en detectar población consumidora, comparando la rentabilidad de las diferentes determinaciones.
3. Encontrar métodos diagnósticos sencillos que permitan descubrir una dependencia, aun en momentos de no consumo.
4. Prevenir anafilaxias y eventos adversos por morfinicos en pacientes ingresados, pacientes en tratamiento del dolor y en pacientes que van a ser anestesiados.

5. Valorar la posible reactividad cruzada entre heroína, morfina, codeína y pholcodina.

6. Estudiar la incidencia de falsos positivos a heroína en alérgicos a tabaco, semillas y pólenes de gramíneas.

7. Si se demostrara hipersensibilidad de tipo alérgico a heroína en drogodependientes, valorar la posibilidad disuasoria tras su diagnóstico, indicándoles el peligro de anafilaxia.

8. En el caso de pacientes gravemente sensibilizados, valorar inmunoterapia específica.

Para la consecución de estos objetivos, se procedió a realizar una búsqueda eficiente de la bibliografía publicada hasta la fecha mediante filtros metodológicos (Clinical queries, SUM Search, Grade, Cochrane Library) y se trató de aplicar los criterios de la normativa CONSORT de febrero 2009 y de CALIDAD 2010 del Hospital, intentando ofrecer un servicio de máxima confortabilidad a los pacientes que consientan su inclusión en el estudio y teniendo en cuenta la complejidad de la interacción humano-técnológica, primando siempre al factor humano.

El diseño del estudio se basó en un análisis longitudinal ambispectivo de casos y controles. La selección de la muestra se realizará a razón de 1 caso/2 controles

Se partió de un registro de 21.582 pacientes atendidos en los últimos 20 años en la consulta de Alergia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, de los que seleccionamos de forma aleatoria simple 40 pacientes con la patología alérgica más frecuente en nuestra área: asmáticos polínicos con residencia habitual en Valladolid o provincia, de ambos sexos, que desde su nacimiento hayan vivido en la misma casa y ambientes, y que cumplan criterios similares de severidad clínica de su asma. Se definió como asmático a todas las personas que sufren disnea por obstrucción variable del flujo aéreo sin otra causa demostrable o episodios de tos durante 3 noches consecutivas y trastornos del sueño desde los 6 meses de edad (Criterios ISAAC).

La sensibilización a pólenes se definió como la presencia de: a) una o más pruebas cutáneas positivas a polen, b) un CAP (IgE) positivo  $> 0,35$  IU/mL a estos alérgenos o c) provocación específica positiva. El asma por pólenes de gramíneas será definida por prick, IgE específica y criterios espirométricos. Se eligió como parámetro mensurable en los resultados de las anteriores pruebas al polen *Lolium perenne*, por ser éste el polen de gramínea de más importancia alergológica en nuestra región. Excluimos pacientes no nacidos en nuestra área o residentes en otras zonas distantes. Consideramos las posibles variables sociales, ambientales, genéticas y biológicas que pudieran actuar como agentes de confusión. Intentaremos aumentar la validez disminuyendo los sesgos. Intervalo de confianza 95%. Todos los pacientes fueron estudiados utilizando las mismas pruebas diagnósticas. Se admitió que todos ellos habían sido expuestos a similares concentraciones de pólenes y polución y otros factores ambientales.

De la misma base de datos se seleccionaron todos los pacientes sensibilizados a opiáceos (morfina y codeína), posibles alérgenos implicados por reactividad cruzada. Estos tipos de sensibilización son poco frecuentes, por lo que elegimos a todos los pacientes recogidos en la base de datos durante los 20 años de estudio (12 en total, uno fallecido durante la anestesia) y fuimos añadiendo los enviados por los servicios de Medicina Intensiva y Anestesia, así como todos los avisos que nos llegaron por parte de interconsulta en enfermos ingresados durante el tiempo de estudio.

Realizamos las mismas pruebas a pacientes drogodependientes, para lo que nos trasladamos a ACLAD (Asociación Castellano-Leonesa de Ayuda a la Drogadicción) para realizar las pruebas “in situ”. Una vez aceptaron participar en el estudio (consentimiento informado) se les realizó encuesta clínico epidemiológica que incluyó las características y origen de su dependencia, la posible aparición de reacciones adversas (se preguntará a sus allegados próximos), potencial implicación de órganos y sistemas y tratamiento requerido.

El grupo control (concurrente, su evaluación coincidió con el grupo de pacientes problema) estuvo constituido por 200 personas sanas, no fumadores ni expuestos a tabaco, seleccionados de forma aleatoria por la Unidad de Hemodonación del SACYL. Además en el grupo control ninguno de ellos habrá tenido que acudir a consulta de Alergia. Incluimos 10 pacientes con anafilaxia por Penicilina, fármaco sin relación química con opiáceos. Para las técnicas “in vitro” seleccionamos 20 muestras de sangre de cordón de niños prematuros en los que una posible exposición al tabaco, opiáceos o drogas quedaba descartada al permanecer desde su nacimiento en incubadora.

El protocolo fue evaluado y admitido por el Comité Ético de Investigación Clínica del HURH.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a heroína en pacientes y 200 controles distribuidos en 7 grupos:

1. Consumidores habituales de heroína (50 pacientes, 42 terminaron el estudio)
2. Alérgicos a tabaco (25 pacientes)
3. Pacientes con anafilaxia por morfínicos (25 pacientes)
4. Alérgicos a codeína (16 pacientes)
5. Alérgicos a pólenes de gramíneas (40 pacientes, 34 terminaron el estudio)
6. Alérgicos (anafilaxia) a penicilina: (10 pacientes)
7. Controles población sana de Hemodonación (200 pacientes).

Del total de pacientes incluidos, 149 concluyeron es estudio.

### Pruebas “in vivo”

#### **Pruebas cutáneas**

Se realizaron con técnica convencional de prick para el caso de alérgenos comercializados y con el protocolo del grupo Europeo para le diagnóstico de hipersen-

sibilidad a fármacos en el caso de las drogas (10). Se utilizarán los siguientes extractos

Extractos alergénicos:

Batería estándar de aeroalérgenos y alimentos que incluyó pólenes (gramíneas, árboles, malezas y flores), ácaros (dermatofagoides y de almacenamiento), hongos, antígenos animales y alimentos comunes (ALK -Abelló, Madrid, España). Extracto de tabaco curado, a concentración de 1 mg/ml y suministrados por BIAL-Aristegui, Bilbao, España. Extracto de hoja de tabaco fresca a concentración 1/10 peso/volumen preparada en nuestro laboratorio a partir de hojas no curadas enviadas por correo urgente desde Canarias. Se utilizó Histamina 1/100 y solución salina fisiológica como controles positivos y negativos respectivamente. El área de las pápulas se midió a los 15 minutos.

Extractos de proteínas purificadas de drogas:

Utilizamos los siguientes extractos: Las semillas frescas de opio (*papaver somniferum*), (figuras 6, 7 y 8) se molieron y desgrasaron con acetona en frío (2x1; 1:5 [peso/vol] durante 1 hora a 4°C), y después de secado, se extraerán con 0.1 mol/L Tris-HCl pH 7.5, 10mM EDTA (1:5 [peso/vol] durante 1 hora a 4°C. Después de centrifugar a 9000g durante 30 minutos a 4°C, se dialió el sobrenadante contra H<sub>2</sub>O (punto de corte, 3, 5 kd) y después se desecó en frío. Este extracto se usó tanto en immunoblotting como en pruebas cutáneas. Adicionalmente, semillas de adormidera del Laboratorio Mill CD1 (Chopin Technologies, Villeneuve-la-Garenne Cedex, Francia), heroína (obtenida por los traficantes), cocaína pura (laboratorios SIGMA, obtenida del Servicio de Farmacia del HURH) y Metadona (donada por ACALD) se separaron en cubierta (52% y 33.6% respectivamente) y se extrajeron de forma independiente del método anterior.



Figura 6.  
Semilla de amapolas.



Figura 7.  
Cápsula y semilla de opio  
(*papaver somniferum*).

Se realizó el mismo procedimiento con el tallo, el polen y los productos derivados del cannabis (hachís, chocolate), para descartar sensibilización también a esta droga (figura 9).

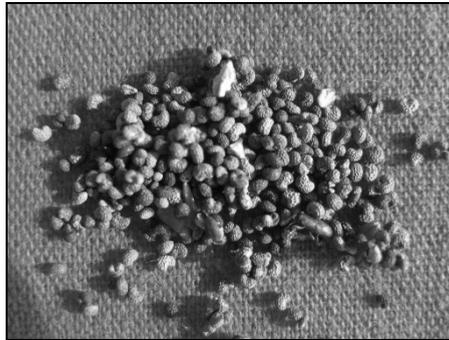


Figura 8. Semillas de opio utilizadas para la fabricación de extractos para prick y provocación bronquial.

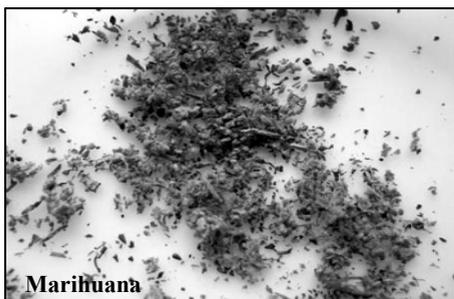


Figura 9. "Porro y chocolate".

Los extractos de opiáceos fueron fraccionados mediante cromatografía de intercambio catiónico con un Acell Plus CM Waters TM SepPakR cartridge (Waters,

Milford, Mass., USA), utilizando acetato amónico 10mmol/L pH 6.8 como buffer equilibrador.

El material retenido, se eluyó con acetato amónico 50 mmol/L, pH 6, 8, se dializó y se secó en frío. La fracción enriquecida de proteínas de heroína se separó con HPLC en fase reversa en una columna de Nucleosil 300-C4 m; Scharlau (8x250mm; tamaño de partícula 5 Science, Barcelona, España), fluyendo con un gradiente lineal de acetonitrilo en 0, 1% de ácido trifluoroacético (10% to100% in 150min.; 1ml/min.).

Las fracciones cromatográficas conteniendo las proteínas purificadas de heroína fueron localizadas mediante inmunodetección tras SDS-PAGE con anticuerpos monoclonales humanos y un pool de sueros de pacientes alérgicos. Estas fracciones serán recolectadas y secadas en frío. Los alérgenos aislados fueron cuantificados usando la prueba comercial bichinonic acid test (Pierce, Cheshire, Reino Unido).

El SDS-PAGE se realizó con un sistema Bio-Rad MiniProtean III System gels (15% polyacrylamida), de acuerdo con Laemmli. Las bandas correspondientes se cuantificarán por medio de sistema GelDoc 2000 System y Quantity One software (BioRad, Richmond, Calif, USA).

### **Pruebas de provocación bronquial**

La pruebas de reactividad bronquial específica con extracto de semillas de opio se realizaron en los drogodependientes que sufrían asma por inhalar heroína, mediante técnica de Chai con modificaciones según hemos descrito en estudios previos (10): Se realizaron diluciones del extracto a 0.005 mg/mL, 0.05 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL y 5 mg/mL. Tras la realización de un estudio de titulación a punto final según la técnica de Gleich con el extracto, se determinó la dilución que provocaba una pápula de 7 mm<sup>2</sup>. Esta dilución fue la dosis inicial de la provocación bronquial que se realizó en todos los pacientes que consintieron el estudio y en los controles excepto en los niños incluidos en el grupo control. Previamente se restringieron aquellos fármacos que pudieran alterar la respuesta (beta-2 antagonistas de acción rápida: 8 horas, cromoglicato y corticoides inhalados: 12 horas, Beta 2 antagonistas de acción retardada: 24 horas, teofilinas 3 días previos a la provocación. Tras la realización de la espirometría basal, se realizó la provocación si el FEV1 fue superior al 80%. Dos mililitros del extracto se introdujeron en el dosímetro y el paciente respiró normalmente durante 2 minutos. Se realizó espirometría que se repetirá a los 5, 10 y 15 minutos (figura 10). Si no hay cambio en el FEV1 o si la disminución era menor al 10% se continuó con la siguiente mayor concentración de extracto hasta llegar a un descenso del FEV1 igual o superior al 20%. Si la disminución en el FEV1 fuera cercana al 15% se hizo inhalar la siguiente dilución al paciente pero sólo 1 minuto. Se monitorizaron respuestas tardías con un Mini Wright peak flow meter a las 2, 6, 12 y 14 horas de la prueba, realizando tres mediciones y eligiendo la mejor. (figura10)



Figura 10. Pruebas de provocación bronquial

### Pruebas “in vitro”

#### IgE específica:

Se determinó la IgE específica a una batería de aeroalérgenos y alimentos: trigo, cebada y centeno y una batería de alimentos: leche, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína, clara y yema de huevo, legumbres, frutos secos y pescado, y alimentos vegetales (verduras, legumbres, frutos secos, frutas frescas, tabaco, látex, tomate) mediante sistema FEIA-CAP de Phadia, Uppsala, Suecia. Consideramos como positivos niveles de IgE mayores de 0.35 kU/L (media: 16.3 kU/L; rango: 0.51- >100 kU/L). Este mismo método se utilizó una vez que se pueda potenciar las proteínas purificadas de heroína y otras drogas para su uso con el sistema FEIA-CAP de Phadia, Uppsala, Suecia.

#### IgE-immunodetection:

Seleccionamos para la Inmunodetección pools de sueros correspondientes a los diferentes grupos de pacientes (polínicos, alérgicos a opiáceos, alérgicos a tabaco, a cannabis y a otras drogas). Los extractos de semillas de adormidera (15 µg de extracto de proteína cruda y 3 µg de los alérgenos purificados) se separaron por SDS\_PAGE (22) en geles de Bio-Rad Miniprotein II, y luego se transfirieron a membranas de polivinilideno difluorido (PVDF).

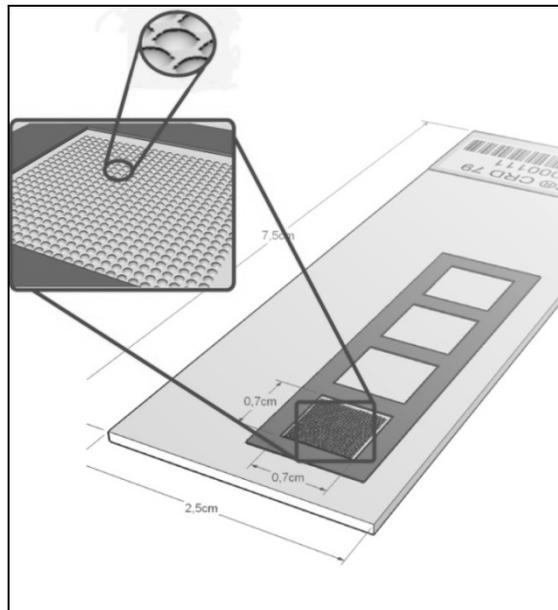
Las membranas se incubaron toda la noche con el pool de sueros de pacientes (dilución 1:5), se lavaron y trataron con IgE mouse anti-human IgE mAb HE-2 en fluido ascítico de ratón (dilución 1:3000 durante 1 hora) (24). Después de lavado, se añadió anticuerpo anti-mouse IgG peroxidase-conjugada de conejo (dilución 1:5000 durante 1 hora; DAKO, Glostrup, Dinamarca). La detección de componentes ligados de IgE se evaluará por quimioluminiscencia, siguiendo las instrucciones del fabricante (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Reino Unido).

De forma alternativa, réplicas de geles fueron inmunodetectadas con anticuerpos policlonales de conejo para heroína (dilución 1:1000) y luego tratados con IgG anti-suero de conejo conjugado con peroxidasa (dilución 1:100000. Sigma, Steinheim, Alemania) y se revelarán posteriormente.

### Técnicas de arrays y proteómica

La aplicación de los ensayos de hibridación de ácidos nucleicos a gran escala (micromatrices o muyarrays) hizo posible que pudiéramos disponer de bio-chips o paneles de alérgenos o epítomos, pegados a una placa de sílice, pudiéndose utilizar miles en un solo ensayo.

Esto nos permitió saber el mapa de sensibilización de cada paciente a las drogas implicadas, valorar su relevancia clínica, y las posibles reactividades cruzadas.





muestran las características demográficas y sociales de las personas estudiadas. Las tablas 5 a 21 sus datos clínicos y los resultados de los estudios realizados.

Ochenta y siete (58,4%) de los pacientes habían sufrido cuadros alérgicos graves que requirieron tratamiento urgente, más frecuentemente por asma (83, 55, 7%), anafilaxia (48, 32, 2%) y urticaria (38, 18, 8%). Veinticuatro de estos 87 pacientes (16,1%) tuvieron pruebas positivas para morfina, 15 (10,1%) para codeína y 33 (22,1%) para semillas de opio. Ninguno de estos pacientes tuvieron IgE positiva a morfina o codeína pero 51 (34,22%) tuvieron IgE positiva a semillas de opio.

El porcentaje de pacientes con prueba en prick positiva a tabaco (26,8%) fue concordante con la positividad de la IgE a tabaco (27,5%) y se obtuvieron mas pricks positivos a opioides en pacientes sensibilizados a tabaco (10/40, 25%),  $p < 0,001$ .

Cinco de los pricks realizados en los 200 controles fueron positivos para morfina, 16 para codeína y 4 para semilla de opio. Cuarenta y ocho pacientes y 52 controles consintieron la realización de prueba de provocación con extracto de semilla de opio. La provocación fue positiva en 27,8% de pacientes sensibilizados a tabaco, 31% de heroinómanos, 27,3% de pacientes que tuvieron cuadro anafilactoide durante la anestesia y 25% de los que tomaban codeína. No se obtuvo provocación positiva en ningún control.

## 1. Descripción global de la muestra

Variable	n	Frecuencia (%)
Polen	149	34 (22,8%)
Tabaco	149	21 (14,1%)
ACLAD	149	42 (28,2%)
Anafilaxia por morfina	149	25 (16,8%)
Hipersensibilidad a codeína	149	16 (10,7%)
Hipersensibilidad a penicilina	149	11 (7,4%)

Tabla 1. Grupos en estudio.

Variable	n	Frecuencia (%)
No consumidor	149	77 (51,7%)
C. experimental	149	15 (10,1%)
C. ocasional	149	13 (8,7%)
C. habitual	149	2 (1,3%)
Drogadicción	149	42 (28,2%)

Tabla 2. Grado de consumo.

Variable	n	Frecuencia (%) o media $\pm$ DE
Sexo varón	149	90 (60,4%)
Edad*	149	32,3 $\pm$ 14,7
Profesión:		
▪ Estudiante	149	62 (41,6%)
▪ Parado		22 (14,8%)
▪ Ama de casa		29 (19,5%)
▪ Otros		36 (24,2%)

Tabla 3. Características demográficas (\*): distribución no normal.

Variable	N	Frecuencia (%) o media $\pm$ DE
Tabaco	149	81 (54,4%)
▪ Tiempo	81	15,9 $\pm$ 13,3
▪ Edad inicio*	81	16,3 $\pm$ 3,7
Cannabis	149	67 (45,0%)
▪ Tiempo	67	14,7 $\pm$ 12,0
▪ Edad inicio	67	17,5 $\pm$ 4,1
Cocaína	149	38 (25,5%)
▪ Tiempo	38	19,1 $\pm$ 8,8
▪ Edad inicio	38	17,5 $\pm$ 2,5
Heroína	149	36 (24,2%)
▪ Tiempo	36	19,2 $\pm$ 11,6
▪ Edad inicio*	36	19,2 $\pm$ 4,3
Metadona	149	21 (14,1%)
▪ Tiempo	21	3,9 $\pm$ 2,4
▪ Edad inicio	21	33,7 $\pm$ 8,5
Morfina	149	25 (16,8%)
▪ Tiempo	1	1
▪ Edad inicio	25	34,3 $\pm$ 17,1
Codeína	149	51 (34,2%)
▪ Tiempo	51	14,1 $\pm$ 12,4

▪ Edad inicio*	51	22,7 ± 11,1
Alcohol	149	101 (67,8%)
Estimulantes	149	92 (61,7%)
Anfetaminas	149	17 (11,4%)
Benzodiacepinas	149	27 (18,1%)

Tabla 4. Consumo de sustancias (\*): distribución no normal.

Variable	n	Frecuencia (%)
Atopia	149	106 (71,1%)
Asma	149	83 (55,7%)
Rinitis	149	30 (20,1%)
Anafilaxia	149	48 (32,2%)
Urticaria	149	28 (18,8%)
Esofagitis	149	0 (0,0%)
SAO	149	31 (20,8%)
Intol. tomate	149	31 (20,8%)
Urgencias	149	87 (58,4%)

Tabla 5. Características clínicas.

Variable	n	Media ± DE
Área lolium*	147	24,5 ± 59,4
IgE lolium*	149	13,5 ± 27,5
Área cannabis*	149	21,1 ± 69,1
IgE cannabis*	149	0,42 ± 0,91
Área tabaco*	147	12,6 ± 34,9
IgE tabaco*	145	1,6 ± 4,2
Área heroína*	149	10,2 ± 28,9
Área cocaína*	149	0,93 ± 3,9
Área morfina*	149	6,3 ± 11,5
IgE morfina	0	-
Área codeína*	149	3,5 ± 7,2
IgE codeína	0	-

Área semilla opio*	149	10,8 ± 19,7
IgE semilla opio*	149	0,53 ± 1,7

Tabla 6. Pruebas cutáneas (mm<sup>2</sup>) e IgE (kU/L) (\*): distribución no normal.

Variable	n	Frecuencia (%)
Área lolium	147	80 (40,8%)
IgE lolium	149	61 (40,9%)
Área cannabis	148	74 (53,2%)
IgE cannabis	149	48 (32,5%)
Prov. Cannabis	149	31 (20,8%)
Área tabaco	149	40 (26,8%)
IgE tabaco	149	41 (27,5%)
Área heroína	149	32 (21,5%)
Área cocaína	149	3 (2,0%)
Área morfina	149	24 (16,1%)
IgE morfina	0	-
Área codeína	149	15 (10,1%)
IgE codeína	0	-
Área semilla opio	149	33 (22,1%)
IgE semilla opio	149	31 (20,8%)
Prov. semilla opio	87	23 (26,4%)

Tabla 7. Número de resultados positivos en las pruebas realizadas (Área ≥ 19mm<sup>2</sup>; IgE ≥ 0,35kU/L).

## 2. Diferencias por sexo

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Polen	90	19 (22,1%)	59	15 (25,4%)	0,001
Tabaco		14 (15,6%)		7 (11,9%)	
ACLAD		33 (36,7%)		9 (15,3%)	
Anafilaxia morfina		17 (18,9%)		8 (13,6%)	
Hipersensibilidad codeína		3 (3,3%)		13 (22,0%)	
Hipersensibilidad penicilina		4 (4,4%)		7 (11,9%)	

Tabla 8. Distribución por sexo de los Grupos en estudio.

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
No consumidor	90	33 (36, 7%)	59	44 (74, 6%)	0, 001
C. experimental		11 (12, 2%)		4 (6, 8%)	
C. ocasional		11 (12, 2%)		2 (3, 4%)	
C. habitual		2 (2, 2%)		0 (0, 0%)	
Drogadicción		33 (36, 7%)		9 (15, 3%)	

Tabla 9. Distribución por sexo de los Grados de consumo.

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Frecuencia (%) o media ± DE	n	Frecuencia (%) o media ± DE	
Edad*	90	30,3 ± 14,2	59	35,4 ± 15,0	0,024
Estudiante	90	44 (48,9%)	59	18 (30,5%)	<0,001
Parado		16 (17,8%)		6 (10,2%)	
Ama de casa		0 (0,0%)		29 (49,2%)	
Otros		30 (33,3%)		6 (10,2%)	

Tabla 10. Diferencias por sexo de las Características demográficas.

(\*): distribución no normal.

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Frecuencia (%) o media ± DE	n	Frecuencia (%) o media ± DE	
Tabaco	90	63 (70,0%)	59	18 (30,5%)	<0,001
▪ Tiempo	63	16,2 ± 14,1	18	14,8 ± 10,2	NS
▪ Edad inicio*	63	16,0 ± 2,7	18	17,4 ± 5,9	NS
Cannabis	90	54 (60,0%)	59	13 (22,0%)	<0,001
▪ Tiempo	54	14,6 ± 12,5	13	14,9 ± 10,4	NS
▪ Edad inicio	54	17,4 ± 3,8	13	17,6 ± 5,3	NS
Cocaína	90	29 (32,2%)	59	9 (15,3%)	0,02
▪ Tiempo	29	18,6 ± 9,5	9	20,4 ± 6,4	NS
▪ Edad inicio	29	17,5 ± 2,6	9	17,3 ± 2,3	NS
Heroína	90	29 (32,2%)	59	7 (11,9%)	0,005
▪ Tiempo	29	19,1 ± 12,6	7	19,4 ± 6,5	NS
▪ Edad inicio*	29	19,7 ± 4,6	7	17,1 ± 2,2	NS
Metadona	90	19 (21,1%)	59	2 (3,4%)	0,002
▪ Tiempo	19	4,2 ± 2,3	2	1,0 ± 0,0	NS
▪ Edad inicio	19	34,3 ± 8,2	2	28,5 ± 13,4	NS
Morfina	90	17 (18,9%)	59	8 (13,6%)	NS
▪ Tiempo	1	1	-	-	-
▪ Edad inicio	17	33,6 ± 18,7	2	35,9 ± 14,0	NS
Codeína	90	29 (32,2%)	59	22 (37,3%)	NS
▪ Tiempo	29	16,7 ± 11,4	22	10,5 ± 12,9	NS
▪ Edad inicio*	29	19,5 ± 4,9	22	26,9 ± 15,1	NS
Alcohol	90	76 (84,4%)	59	25 (42,4%)	<0,001
Estimulantes	90	68 (75,6%)	59	24 (40,7%)	<0,001
Anfetaminas	90	14 (15,6%)	59	3 (5,1%)	0,049
Benzodiacepinas	90	23 (25,6%)	59	4 (6,8%)	0,004

Tabla 11. Diferencias por sexo del Consumo de sustancias (\*): distribución no normal.

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Atopia	90	73 (81,1%)	59	33 (55,9%)	0,001
Asma	90	55 (61,1%)	59	28 (47,5%)	NS
Rinitis	90	21 (23,3%)	59	9 (15,3%)	NS
Anafilaxia	90	31 (34,4%)	59	17 (28,8%)	NS
Urticaria	90	10 (11,1%)	59	18 (30,5%)	0,003
SAO	90	20 (22,2%)	59	11 (18,6%)	NS
Intol. tomate	90	22 (24,4%)	59	9 (15,3%)	NS
Urgencias	90	60 (66,7%)	59	27 (45,8%)	0,011

Tabla 12. Diferencias por sexo de las Características clínicas.

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Media $\pm$ DE	n	Media $\pm$ DE	
Área lolium*	88	24,8 $\pm$ 46,1	59	23,9 $\pm$ 75,5	0,04
IgE lolium*	90	17,5 $\pm$ 30,7	59	7,4 $\pm$ 20,6	NS
Área cannabis*	90	26,8 $\pm$ 82,0	59	12,3 $\pm$ 41,9	0,018
IgE cannabis*	90	0,59 $\pm$ 1,09	59	0,17 $\pm$ 0,43	0,001
Área tabaco*	88	16,5 $\pm$ 42,9	59	6,6 $\pm$ 15,5	0,008
IgE tabaco*	88	2,1 $\pm$ 5,1	57	0,62 $\pm$ 2,0	0,032
Área heroína*	90	13,4 $\pm$ 35,6	59	5,5 $\pm$ 12,1	0,038
Área cocaína*	90	0,96 $\pm$ 4,1	59	0,87 $\pm$ 3,5	NS
Área morfina*	90	8,3 $\pm$ 12,6	59	3,3 $\pm$ 8,9	0,004
IgE morfina	-	-	-	-	-
Área codeína*	90	3,8 $\pm$ 7,3	59	3,0 $\pm$ 7,2	NS
IgE codeína	-	-	-	-	-
Área semilla opio*	90	15,1 $\pm$ 22,0	59	4,3 $\pm$ 13,2	0,001
IgE semilla opio*	90	0,83 $\pm$ 2,1	59	0,06 $\pm$ 0,22	0,001

Tabla 13. Diferencias por sexo de las Pruebas cutáneas (mm<sup>2</sup>) e IgE (kU/L).  
(\*): distribución no normal.

Variable	Hombres		Mujeres		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Área lolium	88	41 (46,6%)	59	19 (32,2%)	NS*
IgE lolium	90	39 (43,3%)	59	22 (37,3%)	NS
Área cannabis	89	37 (41,5%)	59	11 (18,6%)	0,003
IgE cannabis	90	24 (26,7%)	59	7 (11,9%)	0,029
Prov. cannabis	90	25 (27,8%)	59	5 (8,5%)	0,004
Área tabaco	90	30 (33,3%)	59	10 (16,9%)	0,027
IgE tabaco	90	30 (33,3%)	59	11 (18,6%)	0,05
Área heroína	90	24 (26,7%)	59	8 (13,6%)	NS*
Área cocaína	90	2 (2,2%)	59	1 (1,7%)	NS
Área morfina	90	19 (21,1%)	59	5 (8,5%)	0,04
IgE morfina	-	-	-	-	-
Área codeína	90	9 (10,0%)	59	6 (10,2%)	NS
IgE codeína	-	-	-	-	-
Área semilla opio	90	28 (31,1%)	59	5 (8,5%)	0,001
IgE semilla opio	90	26 (28,9%)	59	5 (8,5%)	0,003
Prov. semilla opio	58	21 (36,2%)	29	2 (6,9%)	0,003

Tabla 14. Diferencias por sexo del Número de resultados positivos a las pruebas realizadas (Área $\geq$ 19mm<sup>2</sup>; IgE $\geq$ 0,35kU/L).

### 3. Diferencias por edad

Variable	$\leq$ 29 años		$\geq$ 30 años		Sig.
	n	Frecuencia (%)	N	Frecuencia (%)	
Polen	77	30 (39,0%)	72	4 (5,6%)	<0,001
Tabaco		15 (19,5%)		6 (8,3%)	
ACLAD		10 (13,0%)		32 (44,4%)	
Anafilaxia morfina		12 (15,6%)		13 (18,1%)	
Hipersensibilidad codeína		8 (10,4%)		8 (11,1%)	
Hipersensibilidad penicilina		2 (2,6%)		9 (12,5%)	

Tabla 15. Distribución por edad de los Grupos en estudio.

Variable	≤29 años		≥30 años		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
No consumidor	77	45 (58,4%)	72	32 (44,4%)	<0,001
C. experimental		11 (14,3%)		4 (5,6%)	
C. ocasional		10 (13,0%)		3 (4,2%)	
C. habitual		1 (1,3%)		1 (1,4%)	
Drogadicción		10 (13,0%)		32 (44,4%)	

Tabla 16. Distribución por edad de los Grados de consumo.

Variable	≤29 años		≥30 años		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Sexo varón	77	52 (67,5%)	72	38 (52,8%)	NS**
Estudiante	77	61 (79,2%)	72	1 (1,4%)	<0,001
Parado		4 (5,2%)		18 (25,0%)	
Ama de casa		4 (5,2%)		25 (34,7%)	
Otros		8 (10,4%)		28 (38,9%)	

Tabla 17. Diferencias por edad de las Características demográficas.  
(\*\*): tendencia estadísticamente no significativa (p<0,1).

Variable	≤29 años		≥30 años		Sig.
	N	Frecuencia (%)	N	Frecuencia (%)	
Atopia	77	67 (87,0%)	72	39 (54,2%)	<0,001
Asma	77	55 (71,4%)	72	28 (38,9%)	<0,001
Rinitis	77	20 (26,0%)	72	10 (13,9%)	NS**
Anafilaxia	77	22 (28,6%)	72	26 (36,1%)	NS
Urticaria	77	15 (19,5%)	72	13 (18,1%)	NS
SAO	77	15 (19,5%)	72	16 (22,2%)	NS
Intol. Tomate	77	15 (19,5%)	72	16 (22,2%)	NS
Urgencias	77	37 (48,1%)	72	50 (69,4%)	0,008

Tabla 18. Diferencias por edad de las Características clínicas.  
(\*\*): tendencia estadísticamente no significativa (p<0,1).

Variable	≤29 años		≥30 años		Sig.
	n	Frecuencia (%) o media ± DE	n	Frecuencia (%) o media ± DE	
Tabaco	77	38 (49,4%)	72	43 (59,7%)	NS
▪ Tiempo	38	5,9 ± 5,2	43	24,8 ± 11,9	<0,001
▪ Edad inicio*	38	15,7 ± 2,3	43	16,9 ± 4,6	NS
Cannabis	77	29 (37,7%)	72	38 (52,8%)	NS**
▪ Tiempo	29	5,8 ± 5,0	38	21,4 ± 11,5	<0,001
▪ Edad inicio	29	16,0 ± 2,4	38	18,6 ± 4,8	0,007
Cocaína	77	8 (10,4%)	72	30 (41,7%)	<0,001
▪ Tiempo	8	10,1 ± 2,8	30	21,4 ± 8,3	<0,001
▪ Edad inicio	8	16,6 ± 1,8	30	17,7 ± 2,6	NS
Heroína	77	6 (7,8%)	72	30 (41,7%)	<0,001
▪ Tiempo	6	6,8 ± 4,7	30	21,7 ± 11,0	0,003
▪ Edad inicio*	6	18,2 ± 2,5	30	19,4 ± 4,6	NS
Metadona	77	3 (3,9%)	72	18 (25,0%)	<0,001
▪ Tiempo	3	3,7 ± 2,3	18	3,9 ± 2,5	NS
▪ Edad inicio	3	21,0 ± 2,6	18	35,8 ± 7,1	0,002
Morfina	77	12 (15,6%)	72	13 (18,1%)	NS
▪ Tiempo	1	1	-	-	-
▪ Edad inicio	12	22,0 ± 4,6	13	45,7 ± 16,5	<0,001
Codeína	77	13 (16,9%)	72	38 (52,8%)	<0,001
▪ Tiempo	13	4,3 ± 4,0	38	17,4 ± 12,5	<0,001
▪ Edad inicio*	13	19,3 ± 3,4	38	23,8 ± 12,5	NS
Alcohol	77	52 (67,5%)	72	49 (68,1%)	NS
Estimulantes	77	48 (62,3%)	72	44 (61,1%)	NS
Anfetaminas	77	9 (11,7%)	72	8 (11,1%)	NS
Benzodiacepinas	77	7 (9,1%)	72	20 (27,8%)	0,003

Tabla 19. Diferencias por edad del Consumo de sustancias. (\*): distribución no normal; (\*\*): tendencia estadísticamente no significativa ( $p < 0,1$ ).

Variable	≤29 años		≥30 años		Sig.
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Área lolium*	75	28,2 ± 44,9	72	20,6 ± 71,6	<0,001
IgE lolium*	77	23,2 ± 33,3	72	3,2 ± 13,3	<0,001
Área cannabis*	77	24,9 ± 87,8	72	17,0 ± 41,0	NS
IgE cannabis*	77	0,48 ± 0,96	72	0,36 ± 0,87	NS
Área tabaco*	77	15,8 ± 45,8	70	8,9 ± 15,5	NS
IgE tabaco*	75	1,3 ± 2,9	70	1,8 ± 5,2	NS
Área heroína*	77	7,8 ± 13,7	72	12,9 ± 39,0	NS
Área cocaína*	77	0,34 ± 2,4	72	1,6 ± 4,9	0,038
Área morfina*	77	6,3 ± 11,3	72	6,3 ± 11,8	NS
IgE morfina*	-	-	-	-	-
Área codeína*	77	3,0 ± 6,9	72	4,0 ± 7,6	NS
IgE codeína*	-	-	-	-	-
Área semilla opio*	77	10,0 ± 17,7	72	11,7 ± 20,8	NS
IgE semilla opio*	77	0,38 ± 1,0	72	0,68 ± 2,2	NS

Tabla 20. Diferencias por edad de las Pruebas cutáneas (mm<sup>2</sup>) e IgE (kU/L).  
(\*): distribución no normal

Variable	≤29 años		≥30 años		Sig.
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Área lolium	75	44 (58,7%)	72	16 (22,2%)	<0,001
IgE lolium	77	48 (62,3%)	72	13 (18,1%)	<0,001
Área cannabis	77	24 (31,2%)	71	24 (33,8%)	NS
IgE cannabis	77	19 (24,7%)	72	12 (16,7%)	NS
Prov. Cannabis	77	17 (22,1%)	72	13 (18,1%)	NS
Área tabaco	77	24 (31,2%)	72	16 (22,2%)	NS
IgE tabaco	77	22 (28,6%)	72	19 (26,4%)	NS
Área heroína	77	17 (22,1%)	72	15 (20,8%)	NS
Área cocaína	77	1 (1,3%)	72	2 (2,6%)	NS
Área morfina	77	15 (19,5%)	72	9 (12,5%)	NS
IgE morfina	-	-	-	-	-

Área codeína	77	6 (7,8%)	72	9 (12,5%)	NS
IgE codeína	-	-	-	-	-
Área semilla opio	77	17 (22,1%)	72	16 (22,2%)	NS
IgE semilla opio	77	16 (20,8%)	72	15 (20,8%)	NS
Prov. semilla opio	36	10 (27,8%)	51	13 (25,8%)	NS

Tabla 21. Diferencias por la edad del Número de resultados positivos a las pruebas realizadas.  
(Área $\geq$ 19mm<sup>2</sup>; IgE $\geq$ 0,35kU/L).

## DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

### Grupo de heroinómanos:

Treinta y un pacientes (73,8%), tuvieron que se atendidos de urgencia, debido a anafilaxia en 6 casos (14,3%), asma en 18 (42,9%) y urticaria y angioedema en 9 (21,4%). Tanto las areas de las pápulas como los niveles de IgE a semilla de opio fueron mayores en este grupo de pacientes ( $p < 0,001$ ). De los 18 pacientes asmáticos, 12 presentaban ya alteraciones previas de la función pulmonar (espirometría obstructiva) y todos tuvieron una provocación bronquial positiva a las semillas de opio.

### Grupo de pacientes alérgicos al polen:

Entre estos pacientes 3 habían tenido un uso experimental de heroína y uno ocasional, pero no había consumidores habituales ni dependientes. La clínica mas frecuente fue la rinitis-asma. Ningún paciente había sufrido de anafilaxia o angioedema pero uno de ellos tuvo que ir a urgencias por urticaria.

### Grupo de pacientes alérgicos a tabaco:

Cinco pacientes eran consumidores experimentales de heroína, uno habitual y ninguno dependiente. Todos ellos habían usado fármacos con codeína. Cinco pacientes sensibilizados a semilla de opio tuvieron que ser atendidos en urgencias, 4 por asma grave y uno por anafilaxia (había fumado un cigarro de heroína y consumido alcohol).

### Pacientes que sufrieron anafilaxia durante la anestesia:

De los 25 pacientes, 6 habían consumido de forma ocasional analgésicos opioides, y 2 eran consumidores ocasionales y uno habitual de heroína, pero ninguno era drogodependiente. El prick fue positivo para morfina en 13 pacientes (52%), codeína en 4 (16%) y semilla de opio en 13 (52%, que también tenían IgE positiva a semilla de opio). Un joven que murió durante la anestesia tenía una IgE positiva a semilla de opio de 6.46 KU/L y era un consumidor ocasional de analgésicos opioides y heroína.

### Pacientes con cuadro anafilactoide tras tomar jarabes con codeína:

El síntoma más común fue la urticaria (81,3%) y el asma (31,3%). Solo dos pacientes sufrieron anafilaxia grave. Cuatro (25%) de los pacientes tenían prick positivo a morfina, 6 (37,5%) a codeína y 3 (18,8%) a semilla de adormidera. Cuatro pacientes tuvieron IgE específica a semilla de amapola y ninguno a morfina o codeína. Dos de los 5 pacientes asmáticos tuvieron provocación positiva a semilla de opio.

En las tablas 22 a 23 podemos ampliar información sobre la diferencia entre grupos.

Variable	Todos n=149	Polen	Tabaco	Heroína	Anafilaxia en cirugía	Codeína	Sig.
<b>Pruebas alérgicas</b>							
Prick test positivo a morfina	24 (16,1%)	0/34 (0,0%)	4/21 (19%)	1/42 (2,4%)	15/25 (60%)	4/16 (25%)	<0,001
IgE positivo a Morfina	0 (0,0%)	0	0	0	0	0	NS
Prick test Positivo a codeína	15(10,1%)	0/34 (0,0%)	1/21 (4,8%)	4/42 (9,5%)	4/25 (16%)	6/16 (37,5%)	<0,001
IgE positivo a codeína	0 (0,0%)	0	0	0	0	0	NS
Prick test positivo a opio	33(22,1%)	0/34 (0,0%)	5/21 (23,8%)	12/42 (28,6%)	13/25 (52,0%)	3/16 (18,8%)	<0,001
IgE positivo a opio	51 (34,22%)	0/34 (0,0%)	5/21 (23,8%)	9/42 (21,4%)	33/25 (52,0%)	4/16 (25%)	<0,001
Provocación bronquial positiva	23/48 (47,9%)	0/34 (0,0%)	5/18 (27,8%)	18/42 (31,0%)	3/11 (27,3%)	2/8 (25%)	NS
Año de inicio de consumo de opioides	27,3±3,6	-	28,6±6,1	18,1±3,1	34,3±17,1	28,3±13,1	NS
Media de años de consumo	13,2±10,4	-	6,2±5,2	19,7±9,4	20,4±8,4	6,6±12,4	<0,001
Autoestimación del consumo							
Nunca	77(51,7%)	30 (88,2%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	16 (64,0%)	15 (93,8%)	<0,001
Experimental	15(10,1%)	3 (8,8%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	6 (24,0%)	1(6,3%)	<0,001
Ocasional	13 (8,7%)	1 (2,9%)	10 (47,6%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Habitual	2 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Dependencia	42 (28,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	42 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Cocaína	38 (25,5)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	37(88,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Año de inicio (yrs)	17,5±2,5	-	20	17,4±2,5	-	-	NS
Media de años de consumo	19,1±8,9	-	18	19,1±8,9	-	-	0,001
Heroína	36(24,3%)	0 (0,0%)	0	31 (73,8%),	5	-	<0,001
Edad de inicio	19,2±4,3	-	-	18,1±3,1	25,8±5,5	-	NS
Media de años de consumo	19,2±11,6	-	-	20,4±8,4	11,6±23,7	-	NS
Methadona	21 (14,1%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	21 (50%),	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Año de inicio	33,7±8,5	-	0	33,7±8,5	0	-	NS
Media de año de consumo	3,9±2,4	-	0	3,9±2,4	0	-	NS
Anfetaminas	17 (11,4%)	0(0,0%)	2 (9,5%)	12 (28,6%)	2 (8,0%)	0(0,0%)	<0,001
Benzodiazepinas	27 (18,1%)	0	1 (4,8%)	24(57,1%)	2 (8,0%)	0(0,0%)	<0,001
Estimulantes legales	92 (61,7%)	25 (100%)	19 (90,5%)	41 (97,6%)	14 (77,8%)		NS

Tabla 22. Pruebas diagnósticas realizadas y diferencias entre grupos.

Variable	Pollen n = 34	Tabaco n = 21	Heroína n = 42	Anaphylaxis en cirugía n = 25	Pholcodine n = 16	Penicilina n = 11	Sig.
Atopia	34 (100%)	21 (100,0%)	29 (69,0%)	16 (64,0%)	4 (25,0%)	2 (18,2%)	<0,001
Asma	34 (100%)	21 (100,0%)	18 (42,9%)	5 (20,0%)	5 (31,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Rinitis	14 (41,2%)	1 (4,8%)	11 (26,2%)	4 (16,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,001
Anaphylaxia	0 (0,0%)	4 (19,0%)	6 (14,3%)	25 (100,0%)	2 (12,5%)	11 (100%)	<0,001
Urticaria	1 (2,9%)	2 (9,5%)	9 (21,4%)	3 (12,0%)	13 (81,3%)	0 (0,0%)	<0,001
OAS	0 (0,0%)	8 (38,1%)	15 (35,7%)	6 (24,0%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	<0,001
Asistencia en urgencias	1 (2,9%)	12 (57,1%)	31 (73,8%)	23 (92,0%)	9 (56,3%)	11 (100%)	<0,001

Tabla 23. Diferencias de consumo entre grupos.

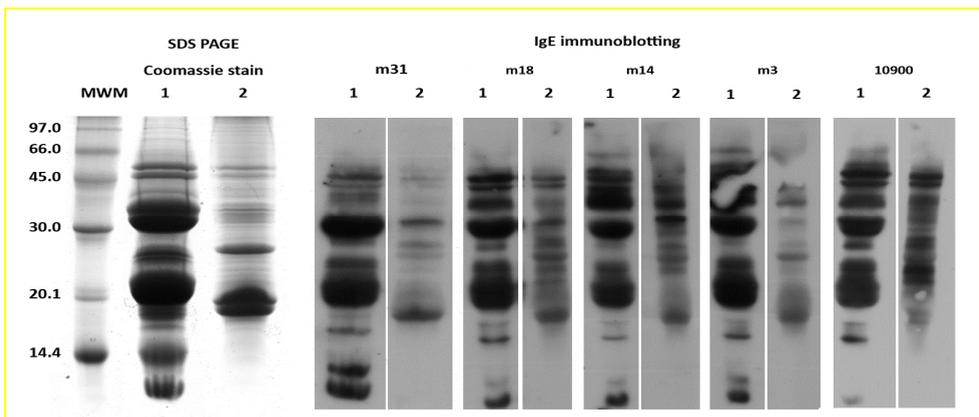
## INMUNODETECCIONES Y ARRAYS

Los resultados obtenidos mediante en el Ensayo 1 (Dot Blot), pusieron de manifiesto que tanto el extracto hidrosoluble como el liposoluble de semillas de *P. somniferum*, a ambas concentraciones ensayadas, es decir, las proteínas alergénicas presentes en dichos extractos, son reconocidos por IgE específica en el grupo de pacientes opiáceos positivos.

Asimismo, los resultados obtenidos mediante el Ensayo 2 (Dot Blot), pusieron de manifiesto que el extracto liposoluble de semillas de *P. somniferum*, a igualdad de cantidad de proteína, está siendo más reconocido (con mayor intensidad) que el extracto hidrosoluble de semillas de *P. somniferum*.

Los resultados de los arrays pueden ser vistos en informes al final de este manuscrito.

Destaca un reconocimiento de proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) en el caso de anafilaxias y CCDs en el caso de asma.



Muestras/controles	Fracción Liposoluble [proteína ]		Fracción hidrosoluble [proteína ]	
	100 ng	10 ng	100 ng	10 ng
Opiáceos positivos				
Opiáceos negativos				
Prematuros (No IgE)				
Recien nacidos (No IgE)				
PBS				

Tabla 24: Diferencias clínicas entre grupos.  
OAS: Síndrome alérgico oral

## RESUMEN Y UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La positividad de las pruebas con mórficos no dependió del sexo ni de la sensibilización previa a pólenes y afectó más y de forma más grave en cuanto a la sintomatología a la población joven y a estudiantes, y a consumidores de alcohol. El inicio del consumo de heroína fue temprano: 17-19 años.

Veintiuno de los 24 pacientes sensibilizados a morfina por prueba cutánea (87,5%) lo estaban también a semilla de opio ( $p < 0,001$ ), y las áreas de las pápulas fue similar con los dos extractos.

Por otro lado, se obtuvieron más pruebas positivas con mórficos en los sensibilizados a tabaco (10/40, 25% en los sensibilizados, frente a 14/309, 4,5% en los no sensibilizados;  $p < 0,001$ ).

Tanto la magnitud del área de la pápula como el nivel de IgE específica a semilla de opio fue significativamente mayor en los pacientes consumidores habituales de heroína ( $p < 0,001$ ) frente a consumidores ocasionales o experimentales.

El mayor número de provocaciones positivas con semilla de opio se obtuvo en los pacientes drogodependientes (31%), seguido de los alérgicos a tabaco (27,8%) e hipersensibles a mórficos (27,3%).

Las reacciones más graves (anafilaxia) fueron más frecuentes en los pacientes sensibilizados a mórficos (70,8% en los sensibilizados frente a 24,8% en los no sensibilizados,  $p < 0,001$ ).

Las pruebas cutáneas a morfina y codeína presentaron una baja sensibilidad (43,5% y 43,5% respectivamente) y buena especificidad (98,4% y 98,1%).

Las pruebas cutáneas y la IgE para semilla de opio lograron una gran sensibilidad (95,6% y 82,6%, respectivamente) y especificidad (100% y 100%, respectivamente) tomando como patrón oro la provocación bronquial positiva.

Tablas 25-30: Estudio de la rentabilidad de las pruebas diagnósticas realizadas.

## 5. ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Variable	Prick Morfina		Prick Codeína	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	43,5	21,0 – 65,9	30,4	9,5 – 51,4
Especificidad	98,4	94,6 – 100,0	100,0	99,2 – 100,0
VPP	90,9	69,4 – 100,0	100,0	92,9 – 100,0
VPN	82,9	73,8 – 92,0	80,0	70,6 – 89,4
Falsos positivos	1/87 (1,1%)		0/87 (0,0%)	
Falsos negativos	13/87 (14,9%)		16/87 (18,4%)	

Tabla 25. Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a morfina y codeína (sin incluir controles sanos): Área prick  $\geq 19$  mm<sup>2</sup> versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Variable	Prick Morfina		Prick Codeína	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	43,5	21,0 – 65,9	30,4	9,5 – 51,4
Especificidad	98,1	96,3 – 99,9	100,0	99,8 – 100,0
VPP	66,7	39,5 – 93,9	100,0	92,9 – 100,0
VPN	95,2	92,5 – 97,9	94,3	91,4 – 97,2
Falsos positivos	5/287 (1,7%)		0/287 (0,0%)	
Falsos negativos	13/287 (4,5%)		16/287 (5,6%)	
Área bajo la curva	0,952	0,883 – 1,021	0,843	0,758 – 0,959

Tabla 26. Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a morfina y codeína (incluyendo controles sanos): Área prick  $\geq 19$  mm<sup>2</sup> versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Prick Morfina	10,5	91,3	99,2
	18,8	43,5	99,6
	19,8	30,4	100,0
Prick Codeína	9,5	60,9	99,2
	17,8	30,4	100,0
	19,8	21,7	100,0

Tabla 27. Curvas ROC para Áreas prick  $\geq 19 \text{ mm}^2$  para morfina y codeína versus Prueba de provocación inhalatoria para semilla de opio positiva. Posibles puntos de corte.

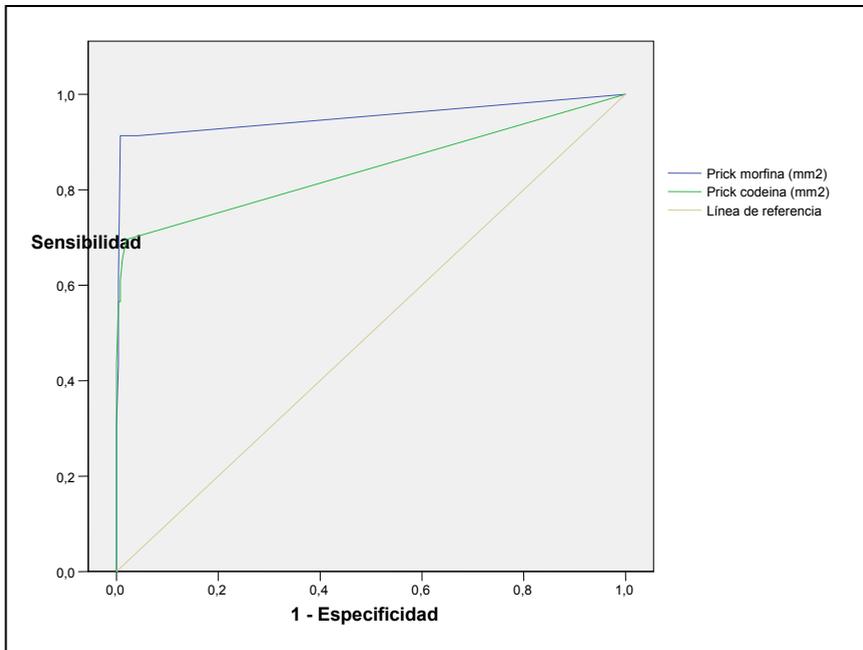


Figura 1. Curvas ROC para Área prick  $\geq 19 \text{ mm}^2$  para morfina y codeína versus Prueba de provocación inhalatoria positiva para semilla de opio.

Variable	Prick Semilla opio		IgE Semilla opio	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	95,6	85,1 – 100,0	82,6	64,9 – 100,0
Especificidad	100,0	99,2 – 100,0	100,0	99,2 – 100,0
VPP	100,0	97,7 – 100,0	100,0	97,4 – 100,0
VPN	98,5	94,7 – 100,0	94,1	87,8 – 100,0
Falsos positivos	0/87 (0,0%)		0/87 (0,0%)	
Falsos negativos	1/87 (1,1%)		4/87 (4,6%)	

Tabla 28. Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a semilla de opio (sin incluir controles sanos): Área prick  $\geq 19$  mm<sup>2</sup> e IgE  $\geq 0$ , 35kU/L versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Variable	Prick Semilla opio		IgE Semilla opio	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	95,6	85,1 – 100,0	82,6	64,9 – 100,0
Especificidad	98,5	96,8 – 100,0	100,0	99,8 – 100,0
VPP	84,6	68,8 – 100,0	100,0	97,4 – 100,0
VPN	99,6	98,7 – 100,0	98,5	96,9 – 100,0
Falsos positivos	4/287 (1,4%)		0/287 (0,0%)	
Falsos negativos	1/287 (0,3%)		4/287 (1,4%)	
Área bajo la curva	1,000	1,000 – 1,000	0,913	0,821 – 1,005

Tabla 29. Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a semilla de opio (incluyendo controles sanos): Área prick  $\geq 19$  mm<sup>2</sup> e IgE  $\geq 0$ , 35kU/L versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Prick Semilla opio			IgE Semilla opio		
Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
17,5	100,0	100,0	0,25	82,6	100,0
19,3	95,7	100,0	0,55	78,3	100,0

Tabla 30. Curvas ROC para Áreas prick  $\geq 19$  mm<sup>2</sup> e IgE  $\geq 0$ , 35kU/L para semilla de opio versus Prueba de provocación inhalatoria para semilla de opio positiva. Posibles puntos de corte.

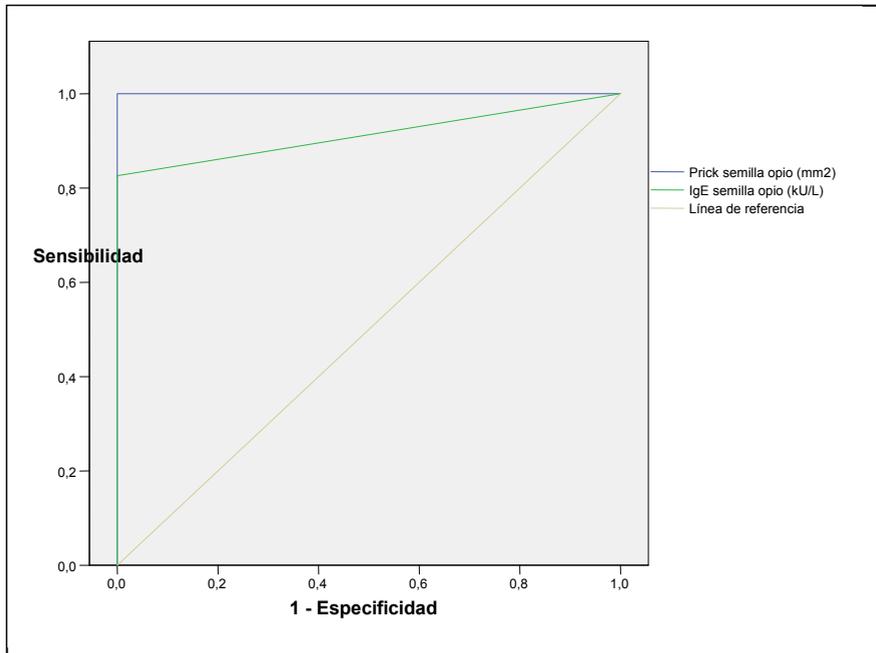


Figura 2. Curvas ROC para Área prick  $\geq 19$  mm<sup>2</sup> e IgE  $\geq 0,35$  kU/L para semilla de opio versus Prueba de provocación inhalatoria positiva para semilla de opio.

## DISCUSIÓN

La adicción a drogas como la heroína y las enfermedades alérgicas son dos problemas de salud graves en Europa (3). La heroína y el opio se utilizaban desde hace siglos como remedio del dolor y otros problemas clínicos (figuras 11, 12 y 13).

Tras la introducción terapéutica de la heroína (diacetilmorfina) en pacientes holandeses, Hogen y colaboradores (4) describieron casos de eccema en las enfermeras que la manejaban, acompañado de síntomas respiratorios. Pese a los resultados positivos de las pruebas alérgicas de contacto, concluyeron que la clínica observada se debía al efecto histamino-liberador de la heroína, la constitución atópica del personal sanitario afectado o a otros factores no alérgicos.

Sin embargo, se han descrito en la literatura casos de patología alérgica (anafilaxia y asma) tras el consumo de heroína (5-11). Todos estos casos comparten una clínica de exacerbaciones graves de asma o anafilaxia relacionada con el uso de heroína, lo que inducía a pensar que era necesario un estudio alergológico más profundo.

El hecho de que hasta ahora no se hayan realizado estudios de este tipo pudiera ser por dos motivos: la descrita propiedad de los opiáceos de estimular de forma inespecífica la liberación de histamina y otros productos de los gránulos mastocitarios y la

no existencia de ningún extracto estandarizado de heroína o morfínicos para la realización de pruebas cutáneas o determinación de anticuerpos específicos. El mayor problema es que las pruebas cutáneas no se consideraban útiles en el diagnóstico de hipersensibilidad a opiáceos (12).



Los estudios previos definían los cuadros de anafilaxia por heroína o las anafilaxias intraoperatorias por opiáceos como reacciones anafilactoides, pero no como respuestas de hipersensibilidad mediadas por IgE. Es sabido que las reacciones anafilácticas por bloqueantes neuromusculares durante la anestesia genera constituyen una causa grave de riesgo mortal y objeto de debate por anestelistas (13-18).

Por otra parte, los pacientes con drogodependencia por heroína no suelen ser estudiados desde el punto de vista alergológico al considerarse esta clínica el menor de sus problemas, y suelen ser excluidos de cualquier ensayo clínico por su dependencia. Sin embargo, recientemente, se ha realizado un protocolo exitoso con tratamiento supervisado de heroína inyectada, que mejora al tratamiento con metadona oral o inyectada (19).

En el norte de Europa, un preparado similar a la codeína (pholcodina) utilizado como jarabe antitusivo y dispensado como especialidad OTC ha producido muchos problemas de hipersensibilidad (20-22). En otros países este producto y la codeína son causa frecuente de síntomas alérgicos (23-24). La codeína es un fármaco derivado del opio muy usado en España como antitusivo, con una estructura muy similar a la pholcodina (figuras 4 y 5) y en muchas ocasiones utilizado por los heroínomanos como sustituto de la heroína gracias a su fácil adquisición.

La reactividad cruzada entre diferentes relajantes neuromusculares es frecuente ya que comparten epítomos (iones amonio cuaternario) (13). Sin embargo esta extendida reactividad cruzada varía considerablemente entre los diferentes pacientes y es poco frecuente que un paciente sea alérgico a todos los relajantes neuromusculares (17). La explicación de esta limitación es que los anticuerpos IgE anti-paratopos pueden no sólo reconocer iones amonios cuaternarios sino otras moléculas de su entorno, parte también del epítomo alérgico (16). La posibilidad de diversos tipos de hipersensibilidad, como la sensibilización a lípoteínas del opio es una nueva aportación de nuestro trabajo en el campo del diagnóstico alergológico.

Por otra parte, la posibilidad de hipersensibilidad alérgica a heroína y fármacos derivados del opio, abre nuevas vías de detección de consumo en laboratorio sin necesidad de que el paciente hubiera consumido la droga en el momento del análisis, al ser la respuesta alérgica perdurable en el tiempo y evidenciable por la detección de anticuerpos específicos. Este método de detección *in vitro* sencillo, sensible y objetivo, tendrá importantes repercusiones sociales, legales y terapéuticas.

1. Repercusión social: Una vez explicado al paciente que padece una reacción alérgica a la droga, que puede empeorar progresivamente, se podría tener un argumento más en la disuasión al rechazo de la misma. Las enfermedades alérgicas son bien conocidas por la población general.

2. Repercusión legal: Sería posible detectar el consumo de la droga sin necesidad de que fuera preciso su consumo reciente, ya que la sensibilización crea anticuerpos específicos mensurables hasta muchos años después del consumo.

3. Repercusión terapéutica: No sólo evitando desenlaces fatales por anafilaxia, en drogodependientes y personas con riesgo intraoperatorio y con intolerancia a analgésicos, sino intentando inmunoterapia específica, que ha resultado altamente eficaz con alérgenos que son tóxicos como el veneno de himenópteros.

El objetivo de nuestro trabajo fue, pues, estudiar la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de hipersensibilidad (prick, IgE específica por ImmunoCAP®) en pacientes que sufrieron una reacción de hipersensibilidad durante la anestesia, en pacientes con intolerancia a opioides y en drogodependientes con clínica alergológica (asma-anafilaxia) tras consumo de heroína. Queríamos también comparar la utilidad de 3 determinaciones de IgE específica (ImmunoCAP allergen c260 Morphine, c261 Pholcodine y semillas de opio) en orden a determinar su valor como marcadores de posible evento adverso tras tratamiento con opioides, tanto en pacientes atópicos como

en población general sana. El motivo de utilizar semillas de opio fue por que en estudio previo con cannabis fue el extracto alergénico disponible y resulto sensible y específico para el diagnóstico. La semilla, contiene todo el proteoma de la futura planta, y por tanto todos los epítopos que podrían causar la posible respuesta alérgica. Utilizando la semilla, que no tiene alcaloides, podríamos realizar unas pruebas de provocación inhalativa, que no serían éticas utilizando heroína.

Según nuestros resultados, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica a semilla de opio fueron útiles para detectar sensibilización a heroína y mór-ficos. Son pruebas con una buena correlación con la provocación específica, pero exentas de riesgo a diferencia de éstas. También sirven para detectar consumidores, aún ocasionales y prevenir anafilaxias intraoperatorias. La sensibilización a opiodes afectó más a jóvenes varones, fumadores, sensibilizados a heroína, consumidores de alcohol, estudiantes y desempleados y este sería el perfil de población de riesgo.

La hipersensibilidad a semillas de adormidera apenas ha sido estudiada previamente aunque hay dos casos de muerte por anafilaxia tras consumir un pastel de semillas de amapola. Estas semillas se añaden muchas veces al pan. Otros trabajos han demostrado asma profesional en trabajadores de una fábrica donde se manufacturaban fármacos opiodes y morfina (25) y casos aislados de reacciones tras la ingesta de alimentos condimentados con semillas de amapola (26-32). También se pueden utilizar en infusiones, aunque no suelen consumirse en España, y como pienso avícola.

En conclusión, la inhalación de opioides puede provocar cuadros alérgicos graves por lo que los pacientes drogodependientes son un grupo de elevado riesgo. Es posible prevenir la sensibilidad a opiáceos (morfina, heroína, codeína) y las anafilaxias intraoperatorias por métodos de rutina alergológica sensibles y específicos, siendo la prueba mas rentable la determinación de IgE específica a semilla de adormidera.

## **AGRADECIMIENTOS**

Nuestro mas sincero agradecimiento a nuestros compañeros de Atención Primaria y del Hospital y a nuestros pacientes, en especial a las personas drogodependientes que tan generosamente colaboraron en este estudio.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. Informe de la Encuesta Domiciliaria sobre alcohol y drogas en España 2008/2009.
2. Armentia A, Castrodeza J, Ruiz-Muñoz P, Martínez-Quesada J, Posigo I, Herrero M, González-Sagrado M, De Luis D, Martín-Armentia, B, Guisantes J. Allergic Hypersensitivity to cannabis in patients with allergy and illicit drug users. *Allergologia et Immunopathologia* 2010.

3. Torum P, Heller RF, Verma A. Potential population impact of changes in heroin treatment and smoking. *Eur J Public Health* 2009;19: 28-31.
4. Hogen Esch AJ, van der Heide S, van den Brink W van Ree JM, Bruyzeel DP, Coenraads PJ. Contact allergy and respiratory/mucosal complaints from heroin (diacetylmorphine). *Contact Dermatitis* 2006;54:42-9.
5. Krantz AJ, Hershow RC, Prachand N, Hayden DM, Franklin C, Hryhorczuk DO. Heroin insufflation as a trigger for patients with life-threatening asthma. *Chest* 2003;123:510-7
6. Cygan J, Trunsky M, Corbidge T. Inhaled heroin-induced status asthmaticus: five cases and a review of the literature. *Chest* 2000;117(1):272-5.
7. Edston E, van Hage-Hamsten M. Anaphylactoid shock- a common cause of death in heroin addicts?. *Allergy* 1997;950-4.
8. Whale CI, Molyneux AW, Ward MJ. Inhaled heroin causing a life-threatening asthma exacerbation and marked peripheral eosinophilia. *Br J Hosp Med (Lond)* 2007; 68:323-3.
9. Shaikh WA. Allergy to heroin. *BMJ* 1989 298:323.
10. Agius R. Opiate inhalation and occupational asthma. *BMJ* 1988;297(6662):1511-2.
11. Hughes S, Calverley PM. Heroin inhalation and asthma. *BMJ* 1988;297:1511-2.
12. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31 (7):1014-20.
13. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. Working group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis after anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15 (2):91-101
14. Mertens PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
15. Fischer MM, Baldo BA. Immunoassays for the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:167-70.
16. Florvaag E, Johansson SGO, Öman H, Vehemalm L, Degerbeck F, Dybdal T et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidence of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:437-44.
17. Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, Degerberck F, Hagberg H, De Clerk LS et al. Immunoglobulin IgE antibodies to rocuronium. *Anesthesiology* 2007;107 253-9.
18. Florvaag E, Johansson SG. IgE-mediated anaphylactic reactions to neuromuscular blocking agents: can they be prevented. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8(5):376-6.
19. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, Williams H, Zador D, Evers R, Groshokova T, Charles V, Martin A, Forzisi L. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *The Lancet* 2010;375:1885-1895.

20. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Haboe T, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy* 2006; 61: 49-55
21. Harboe T, Johansson SGO, Florvaag , Öman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007;62:1445-50.
22. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:419-27.
23. Rodriguez A, Barranco R, Latasa M, de Urbina JJ, Estrada JL. Generalized dermatitis due to codeine. Cross-sensitization among opium alkaloids. *Contac Dermatitis* 2005; 53(4): 240.
24. Estrada JL, Puebla MJ, de Urbina JJ, Matilla B, Prieto MA, Gozalo F. Generalized eczema due to codeine. *Contac Dermatitis* 2001;44(3):185.
24. Bant A, Kruszewski J, Droszsz W, Stepien K. Hypersensitivity to poppy seeds. *Wiad Lek* 2005;58(7-8): 447-50.
25. Moneo I, Alday E, Ramos C, Curiel G. Occupational asthma caused by Papaver somniferum. *Allergol Immunopathol* 1993;21:145-8.
26. Gloor M, Kagi M, Wuthrich B. Poppy seed anaphylaxis. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125: 1434-7.
27. Frantzen B, Brocker EB, Trautmann A. Immediate-type allergy caused by poppy seed. *Allergy* 2000; 55(1):97-8.
28. Crivellaro M, Bonadonna P, Dama A, Senna GE, Mezzelani P, Mistrello G, Passalacqua G. Severe systemic reactions caused by poppy seed. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(1):58-9.
29. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Allergy to poppy seed. *Allergy* 1993;48(4):295.
30. Kutting B, Brehler R. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2000; 55(6):585-6.
31. Keskin O, Sekerel BE. Poppy seed allergy: a case report and review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(4):396-8