



# **ALERGIA A COCAÍNA**

## **IMPORTANCIA SOCIAL**

**Clara Mora Gómez**

**Tutora: Alicia Armentia Medina**

**TFG. 6º Medicina**

**Curso 2016/17**



## **ÍNDICE**

RESUMEN .....	2
INTRODUCCIÓN .....	2
ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	3
OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	3
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	4
HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	4
OBJETIVOS .....	4
PACIENTES Y MÉTODOS.....	5
PRUEBAS .....	8
Pruebas “in vivo” .....	8
Pruebas in vitro .....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	10
RESULTADOS .....	10
ESTUDIO DE RENTABILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	13
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	15
AGRADECIMIENTOS .....	19
BIBLIOGRAFÍA .....	19

## **RESUMEN**

En las últimas investigaciones se ha podido constatar que muchos cuadros etiquetados como secundarios a toxicidad producidas por drogas de abuso eran en realidad producidos por hipersensibilidad alérgica. Por ello, este trabajo ha consistido en intentar demostrar este hecho seleccionando diferentes grupos de pacientes (clínica alérgica con heroína, cannabis y/o tomate, asma polínico, asma relacionado con tabaquismo, pacientes con riesgo de manipulación de anestésicos: ATS, dentistas, médicos, cirujanos, pacientes drogodependientes de ACLAD, pacientes con clínica alérgica por anestésicos locales, personas sanas procedentes de hemodonación) de una base de datos de 23.873 pacientes. Las pruebas diagnósticas (Prick e IgE) tuvieron una alta sensibilidad y especificidad concluyendo que la cocaína podía ser un alérgeno importante y que grupos como los toxicómanos, aquellos sensibilizados a anestésicos derivados de la cocaína y los fumadores están en riesgo.

## **ABSTRACT**

In recent research it has been found that many tables labeled as secondary to toxicity produced by drugs of abuse were actually produced by allergic hypersensitivity. Therefore, this work has consisted in trying to demonstrate this fact by selecting different groups of patients (cocaine addicts and allergic patients who suffered adverse reactions during anesthesia with cocaine derivatives, asthmatics, smokers, anesthetic manipulators, with an allergic reaction to heroin , Cannabis or tomato and healthy people from hemodonation) from a database of 23,873 patients. Diagnostic tests (Prick and IgE) had a high sensitivity and specificity, concluding that cocaine could be an important allergen and that groups such as drug abusers, those sensitized to cocaine anesthetics and smokers are at risk.

## **INTRODUCCIÓN**

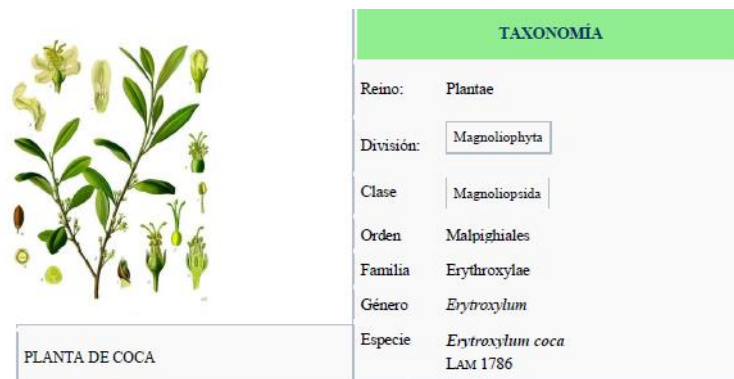
Las drogas, son productos tóxicos farmacológicamente activos para los que se ha demostrado respuestas de hipersensibilidad graves. Se piensa que las drogas podrían poseer alérgenos vegetales que provocaran también en población predispuesta una respuesta alérgica. Es posible que esta respuesta

inmune y la toxicidad a las mismas estuvieran relacionadas y que el organismo realmente respondiera con un mecanismo tóxico-inmunológico.

En los últimos años, según el Plan Nacional sobre Drogas, ha aumentado el consumo de drogas principalmente de cannabis y psicoestimulantes como la cocaína y anfetaminas sobretodo en la población joven.

### **ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

La cocaína se deriva del arbusto *Erythroxylon*, del que se conocen más de 200 especies. Su origen es América del Sur y el alcaloide se obtiene de las hojas *Erythroxylon coca*, tras un proceso de hidrolización y esterificación con metanol y ácido benzoico.



En cuanto a sus usos médicos, primero se usó para curar la adicción a la morfina y al tabaco y posteriormente se descubrió su efecto anestésico. Desde entonces, se han descrito muchos cuadros de hipersensibilidad a anestésicos derivados de la cocaína, y casos más aislados de broncoespasmo, angioedema y neumonitis por hipersensibilidad en consumidores de cocaína. Posiblemente, casos reales de hipersensibilidad alérgica han sido atribuidos a los efectos tóxicos de la droga y no han merecido mayor consideración.

Si la detección de sensibilización a cocaína fuera posible por métodos alergológicos se abriría una vía diagnóstico-terapéutica con importantes repercusiones sociales, económicas, legales y de salud.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo del estudio es valorar la hipersensibilidad alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE) a cocaína en grupos de pacientes consumidores de

cocaína y otras drogas de abuso que acuden a ACLAD (Asociación Castellano-Leonesa de ayuda a drogodependientes) y pacientes alérgicos atendidos en el HURH de Valladolid.

Para concluirlo con éxito fue necesaria una unión multicéntrica y multidisciplinar así como el permiso de la Delegación del Gobierno y de la Audiencia Provincial para manejar cocaína con fines de investigación.

### **JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

Lograr nuevos métodos que permitieran el diagnóstico de la hipersensibilidad a cocaína 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 la cocaína, tanto en población general como en consumidores de esta droga.

### **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

Es posible que la respuesta inmune alérgica y la toxicidad a la cocaína 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 (drogodependencia y alergia) y pudiera existir un nexo de unión entre ellas.

La hipótesis de trabajo que nos planteamos es que puede ser posible la hipersensibilidad alérgica a cocaína en población de riesgo (atópicos, drogodependientes) al tener ambos un estado básico de inmunodeficiencia. Es posible que la cocaína, droga de abuso muy consumida, pueda sensibilizar a población de riesgo de la misma manera que otros alérgenos vegetales farmacológicamente activos.

### **OBJETIVOS**

Los objetivos del estudio, como hemos comentado, fueron valorar hipersensibilidad alérgica mediada por Inmunoglobulina E, (IgE) a cocaína en población consumidora y alérgica e intentar encontrar las moléculas responsables de esta hipersensibilidad. Para ello, se recogieron también pacientes con clínica relacionada con opiáceos (heroína, morfínicos, codeína),

cannabis y alérgenos relacionados por reactividad cruzada (tomate y látex) y tabaco, en presunta población de riesgo.

Los **objetivos específicos del estudio** fueron:

1. Valorar la incidencia de alergia a cocaína en una muestra amplia de pacientes alérgicos, sanos y en población consumidora con drogodependencia por cocaína.
2. Valorar la utilidad de la medición de IgE específica a cocaína, cannabis, y opio como parámetro eficaz en detectar población consumidora, comparando la rentabilidad y eficiencia diagnóstica de las diferentes determinaciones.
3. Encontrar métodos diagnósticos sencillos y de bajo coste que permitan descubrir una dependencia, aún en momentos de no consumo e intentar patentarlos.
4. Estudiar la incidencia de falsos positivos a cocaína en alérgicos a otros vegetales: tabaco, tomate, látex, semillas y pólenes de gramíneas.
5. Prevenir las reacciones adversas por anestésicos locales derivados de la cocaína.
6. En el caso de pacientes gravemente sensibilizados, valorar inmunoterapia específica.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

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 2016 del Hospital Universitario Rio Hortega, intentando ofrecer un servicio de máxima confortabilidad a los pacientes que consientan su inclusión en el estudio (Declaración de Helsinki y UNESCO) y teniendo en cuenta la complejidad de la interacción humano-tecnológica, primando siempre al factor humano.

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

Se partió de un registro de 23.873 pacientes atendidos en los últimos 22 años en la consulta de Alergia del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid, de los que seleccionamos de forma aleatoria simple pacientes 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 fue definida por prick, IgE específica y criterios espirométricos.

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. Intentamos 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 han sido expuestos a similares concentraciones de pólenes y polución y otros factores ambientales, gracias a los análisis de niveles de calidad ambiental SACYL.

De la misma base de datos se seleccionaron todos los pacientes sensibilizados a opiáceos (morfina y codeína) o a cannabis, tabaco, tomate y látex, 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 de nuestro Servicio de Alergia durante todos los años 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 preguntó 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 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 había tenido que acudir a consulta de Alergia.

Para las técnicas “in vitro” (western blott) seleccionamos también 20 muestras de sangre de cordón de niños prematuros en los que una posible exposición al tabaco, opiáceos o drogas queda descartada.

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

El **objetivo** de nuestro estudio fue valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a cocaína en 350 pacientes voluntarios distribuidos en 7 grupos de pacientes y controles (indicamos los que finalmente terminaron todo el protocolo diagnóstico):

- GRUPO 1: clínica alérgica con heroína, cannabis y/o tomate (25 pacientes)
- GRUPO 2: asma polínico (33 pacientes)
- GRUPO 3: asma relacionado con tabaquismo (22 pacientes)
- GRUPO 4: pacientes con riesgo de manipulación de anestésicos: ATS, dentistas, médicos, cirujanos (18 pacientes)
- GRUPO 5: pacientes drogodependientes de ACLAD (42 pacientes)
- GRUPO 6: Pacientes con clínica alérgica por anestésicos locales (21 pacientes)
- GRUPO 7: personas sanas procedentes de hemodonación (50 pacientes)



## PRUEBAS

### Pruebas “in vivo”

- Pruebas cutáneas: Se realizaron con técnica convencional de prick (micropunción) para el caso de alérgenos comercializados y con el protocolo del grupo Europeo para el diagnóstico de hipersensibilidad a fármacos en el caso de las drogas.



*Pruebas cutáneas*

*Extractos*

Se utilizaron los siguientes extractos:

- **Extractos alérgicos**: Batería estándar de aero-alérgenos y alimentos que incluye pólenes (gramíneas, árboles, malezas y flores), ácaros (dermatophagoides y de almacenamiento), hongos, antígenos animales y alimentos comunes.
- **Extractos de proteínas purificadas de drogas**: Hojas de cocaína y cocaína en polvo fueron obtenidos de los consumidores y de la policía.

Hojas e inflorescencia de plantas femeninas de *Cannabis sativa*, de la misma fuente. Semillas frescas de adormidera (*papaversomniferum*), obtenida de plantaciones. Las semillas de opio, libres de alcaloides, permite su uso en pruebas de provocación.



*Inflorescencias de cannabis sativa*



*Cápsula y semillas de opio (papaver somniferum)*

Estos extractos se usaron tanto en inmunoblotting como en pruebas cutáneas. Adicionalmente, semillas de adormidera, heroína, cocaína pura, metadona se separaron en cubierta y se extrajeron de forma independiente del método anterior.

Los extractos de cocaína y opiáceos fueron fraccionados mediante cromatografía de intercambio catiónico.

- Pruebas de provocación bronquial: Las pruebas de reactividad bronquial específica a cocaína y otras drogas implicadas se realizaron mediante técnica de Chai. Se determinará la dilución que provocaba una pápula de 7 mm<sup>2</sup>. Previamente se restringirán aquellos fármacos que pudieran alterar la respuesta.

### **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). Consideramos como positivos niveles de IgE mayores de 0.35 kU/L
- IgE-inmunodetección: Seleccionamos para la Inmunodetección pools de sueros correspondientes a los diferentes grupos de pacientes.
- Técnicas de proteómica (análisis molecular de alérgenos por microarrays): La aplicación de los ensayos de hibridación de ácidos nucleicos a gran escala (micromatrices o microarrays) 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, las posibles reactividades cruzadas y el pronóstico de su enfermedad.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0.

Para analizar la asociación entre las variables del estudio se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20% se calculará mediante el test exacto de Fisher o Prueba de razón de verosimilitudes.

En el análisis multivariante se ajustó un modelo de regresión logística teniendo en cuenta las variables que fueron significativas en el análisis bivalente. Aquellos valores de  $p < 0,05$  se considerarán estadísticamente significativos.

## **RESULTADOS**

Finalizaron el estudio 211 pacientes, edad media de  $31 \pm 16$  y predominantemente varones (61,1%). Se perdieron 4 pacientes por diferentes causas (cambio de domicilio o trabajo, causas personales, encarcelamiento). La mayoría de nuestros pacientes eran estudiantes, amas de casa y personas sin trabajo.

Entre los no adictos a drogas un 13.3% eran consumidores experimentales y 10,4% ocasionales. Los hombres fueron los más sensibilizados (prick e IgE positivos) a cocaína y otras drogas ( $p < 0.01$ ). Considerando al total de la muestra, las adicciones más prevalentes fueron el cannabis (64%), estimulantes (56%), alcohol (51.7%), tabaco (43%) y cocaína (19%).

Dentro de los grupos no drogodependientes la sensibilización a cocaína predominó en los pacientes con problemas alérgicos por anestésicos locales derivados de la cocaína 21(100%), seguidos de los pacientes de ACLAD 12 (28,6%) y sensibilizados a tabaco 10(45,5%),  $p < 0.001$ . La alergia al polen no fue factor de riesgo de sensibilización a cocaína pero si a cannabis ( $p < 0.001$ ). Las pruebas cutáneas y la IgE para cocaína lograron una gran sensibilidad (95,61% y 92,7% respectivamente) y especificidad (92,3% y 98,8%) tomando como patrón oro la provocación positiva y las reacciones más graves (anafilaxia).

## DIFERENCIAS DE SENSIBILIDAD A COCAÍNA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE POBLACIÓN ESTUDIADOS

VARIABLE	CANNABIS	POLEN	TABACO	SANITARIOS	ACLAD	ANESTÉSICOS	DONANTES
N	25	33	22	18	42	21	50
<b>PRUEBAS ALÉRGICAS</b>							
Prick test positivo	2(8%)	0(0%)	10(45'5%)	7	12(28'6%)	21(100%)	0(0%)
IgE Positiva	2(8%)	0(0%)	11(50%)	7	9(21'4%)	11(52'4%)	0(0%)
Provocación	2(8%)	0(0%)	10(45'5%)	6	11(26'2%)	12(57'1%)	0(0%)
Año de inicio	9+-11'3	-	20	-	17'4+-2'5	-	-
Media de años	0'5+-0'7	-	18	-	19'1+-8'9	-	-
<b>AUTOESTIMACIÓN</b>							
Nunca	5(20%)	30	5(22%)	6	0(0%)	21(100%)	50
Experimental	10(40%)	3(9'1%)	5(22'7%)	10	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Ocasional	9(36%)	0(0%)	11(50%)	2	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Habitual	1(4%)	0(0%)	1(4'5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Dependencia	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	42	0(0%)	0(0%)

*Tabla de cocaína: pruebas diagnósticas. Diferencias por grupos de estudios*

### Análisis de resultados

#### **Grupo de pacientes con síntomas con cannabis y/o tomate**

De los 25 pacientes solo 2 presentaron prick, IgE y provocación positiva. Uno de ellos era consumidor habitual de cocaína y otro ocasional.

#### **Grupo de pacientes alérgicos al pólen**

Entre estos 33 pacientes 3 habían tenido un uso experimental de cocaína, pero no había consumidores habituales ni dependientes. La clínica más frecuente fue la rinitis-asma. Ningún paciente había sufrido de anafilaxia o angioedema pero uno de ellos tuvo que ir a urgencias por urticaria tras inhalar cocaína.

#### **Grupo de pacientes alérgicos a tabaco**

Cinco de los 22 pacientes con asma relacionado con el tabaco eran consumidores experimentales de cocaína y de heroína, 11 ocasionales, uno habitual y ninguno dependiente. Todos ellos habían sido tratados con novocaína en alguna ocasión (extracción dentaria, anestesia epidural,

hemorroides). Los 10 pacientes detectados por prick tuvieron una provocación positiva a la cocaína. Cinco pacientes sensibilizados a cocaína tuvieron que ser atendidos en urgencias, 4 por asma grave y uno por anafilaxia (había inhalado coca y consumido alcohol).

### **Grupo de sanitarios**

Se detectaron 7 pacientes (39%) sensibilizados por prick e IgE a cocaína, y 6 respondieron a la provocación. De ellos 10 habían tenido contacto experimental con la cocaína y 2 ocasional. Todos ellos manejaban en su trabajo diariamente anestésicos locales derivados de la cocaína y 6 sufrieron dermatitis de contacto. El anestésico más utilizado en la actualidad fue la Mepicavaína seguida por Bupivacaína.

### **Grupo de drogodependientes**

De los 42 pacientes, todos ellos dependientes, únicamente 12 (28,6%) presentaron respuesta cutánea positiva y 11 provocación positiva. Estos últimos pacientes tuvieron que ser atendidos en alguna ocasión en urgencias, debido a anafilaxia en 6 casos, asma grave en 5 y urticaria y angioedema en 9. Tanto las áreas de las pápulas como los niveles de IgE a cocaína fueron mayores en este grupo de pacientes ( $p < 0.001$ ). Los 5 pacientes asmáticos presentaban ya alteraciones previas de la función pulmonar (espirometría obstructiva) y todos tuvieron una provocación bronquial positiva con el extracto de cocaína.

### **Pacientes que sufrieron reacciones adversas con anestésicos locales**

De los 21 pacientes, ninguno había consumido cocaína. El prick fue positivo para cocaína en los 21 pacientes, la IgE en 11 y en 12 de ellos (57,1%), la provocación fue positiva. En 5 pacientes el anestésico causante de la reacción adversa había sido la tetracaína y en 6 la procaína incluida en inyectables de Penicilina.

### **Grupo de donantes sanos**

Ninguno de ellos había tenido contacto con cocaína o derivados y ninguno respondieron a los tests diagnósticos de forma positiva.

Una vez evaluados los datos de anamnesis y diagnóstico hay que evaluar la rentabilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas.

### **ESTUDIO DE RENTABILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

VARIABLE	PRICK COCAÍNA		Ig E COCAÍNA	
	VALOR	IC 95%	VALOR	IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	95'1	87'3-100'0	92'7	83'5-100'0
<b>Especificidad</b>	89'2	83'2-95'1	98'3	95'6-100'0
<b>VPP</b>	75'0	62'3-87'7	95'0	87'0-100'0
<b>VPN</b>	98'2	95'2-100'0	97'5	94'3-100'0
<b>Falsos positivos</b>	13/161(8'1)	3'6-12'6	2/161(1'2%)	0'1-4'4
<b>Falsos negativos</b>	2/161(1'2%)	0'1-4'4	3/161(1'9%)	0'4-5'3
<b>Área bajo la curva</b>	0'957	0'914-0'999	0'959	0'912-1'007

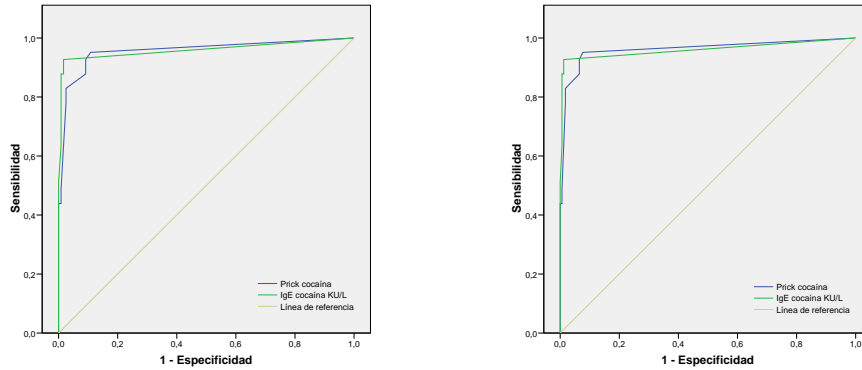
*Tabla 2: Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a cocaína (sin incluir controles sanos): Área prick  $\geq 19\text{mm}^2$  y IgE  $\geq 0,35\text{kU/L}$  versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a cocaína*

VARIABLE	PRICK COCAÍNA		IG E COCAÍNA	
	VALOR	IC 95%	VALOR	IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	95,1	87,3 – 100,0	92,7	83,5 – 100,0
<b>Especificidad</b>	92,3	88,1 – 96,6	98,8	96,9 – 100,0
<b>VPP</b>	75,0	62,3 – 87,7	95,0	87,0 – 100,0
<b>VPN</b>	98,7	96,7 – 100,0	98,2	96,0 – 100,0
<b>Falsos positivos</b>	13/211 (6,2%)	2,7 – 9,6	2/211 (0,9%)	0,1 – 3,4
<b>Falsos negativos</b>	2/211 (0,9%)	0,1 – 3,4	3/211 (1,4%)	0,3 – 4,1
<b>Área bajo la curva</b>	0,962	0,922 – 1,003	0,961	0,914 – 1,008

*Tabla 3: Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a cocaína (incluyendo controles sanos): Área prick  $\geq 19\text{mm}^2$  y IgE  $\geq 0,35\text{kU/L}$  versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a cocaína*

Se evidencia, considerando la prueba oro una provocación positiva con el extracto de cocaína que tanto las pruebas cutáneas en prick como la determinación de IgE específica a cocaína por CAP tienen una elevada

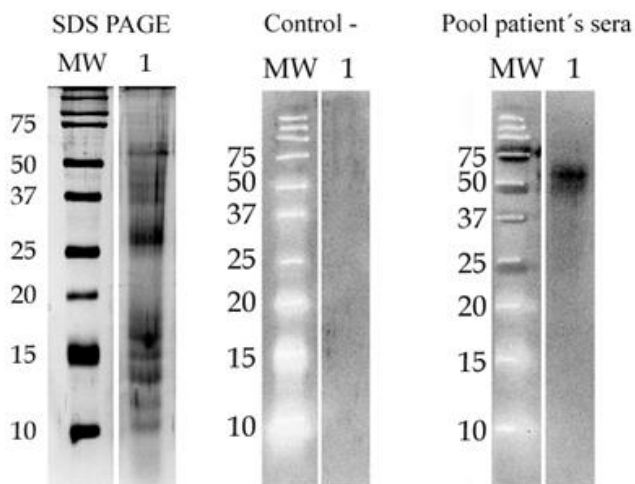
sensibilidad y especificidad y que son útiles para el diagnóstico de sensibilización y contacto con la droga.



*Curvas ROC para Área prick  $\geq 19\text{mm}^2$  e IgE  $\geq 0,35$  KU/L para cocaína versus Prueba de provocación inhalatoria positiva para cocaína.*

### Estudio de westerblot y molecular

La inmunodetección y el tests de liberación de histamina demostraron la gran pureza de la cocaína empleada en los estudios in vitro. Debido a su casi nula concentración proteica no se pudo obtener resultados positivos en la inmunodetección. Sin embargo, cuando utilizamos el extracto de mate de coca si que encontramos detección de proteínas.



*Figura. SDS PAGE y Western blot de las hojas de coca frente a control negativo (paciente no alérgico) y mezcla de sueros de pacientes alérgicos*

En los resultados de los arrays destaca en nuestros consumidores de cocaína un reconocimiento de LTPs (proteínas transportadoras de lípidos) en el caso de anafilaxias y CCDs en el caso de asma.

### **Resumen y utilidad de las pruebas diagnósticas**

- Las pruebas cutáneas a cocaína y la determinación de anticuerpos IgE específicos a cocaína presentaron una importante sensibilidad (95,61% y 92,7% respectivamente) y especificidad (92,3% y 98,8%) tomando como patrón oro la provocación positiva y las reacciones más graves (anafilaxia).
- La positividad de las pruebas con cocaína 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 (15-17 años) y a estudiantes, fumadores y a consumidores de alcohol y otras drogas de abuso. También a personas con reacciones a anestésicos locales y sanitarios que los manejan.
- Tanto la magnitud del área de la pápula como el nivel de IgE específica a cocaína fue significativamente mayor en los pacientes consumidores habituales de cocaína frente a consumidores ocasionales o experimentales, pero un consumo experimental u ocasional no se relaciona con menor posibilidad de reacción de hipersensibilidad grave a la droga.

### **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

La cocaína se ha convertido en la segunda droga ilegal más consumida en la población general de nuestro país y en nuestra Comunidad, lo que ha provocado importantísimas repercusiones sociales y sanitarias. Aparte de problemas como la exclusión social, delincuencia, bajas laborales y paro, cada vez atendíamos más pacientes con clínica grave en urgencias tras el consumo de cocaína.

Hasta el momento no existía una prueba para detectar su consumo si este se había realizado hacía más de una semana.

Frecuentemente en la prensa nacional, internacional y de nuestra Comunidad aparecen noticias sobre cuadros mortales originados por esta droga. Y muchos



de los síntomas que describen son más complejos que los normalmente desencadenados por la toxicidad de la cocaína: atendemos asma, urticarias, anafilaxias, edema de glotis y otros cuadros con gran riesgo vital más encuadrados en procesos clínicos de hipersensibilidad que en cuadros de sobredosis o abstinencia. Por ello empezamos nuestro trabajo.

Era posible que las respuestas adversas a las drogas no fueran 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. En el caso de estos últimos, la inmunoterapia con venenos es altamente eficaz, y los venenos son productos tóxicos, como las drogas.

Sugerimos que las drogas podían poseer alérgenos vegetales similares a los de los pólenes y plantas, que provoquen también en población predispuesta una respuesta alérgica. Era posible que esta respuesta inmune y la toxicidad a las mismas estuvieran relacionadas y que el organismo realmente responda con un mecanismo tóxico-inmunológico. La población joven es la más afectada por ambas enfermedades (alergia y drogodependencia) y pudiera existir un nexo de unión entre ellas. Por ello iniciamos una línea de investigación sobre este tema.

Pensamos que si la detección de sensibilización a drogas fuera posible por métodos alergológicos se abriría una nueva vía diagnóstico-terapéutica con importantes repercusiones sociales, legales y de salud. También se tendría un nuevo método para prevenir anafilaxias intraoperatorias por anestésicos derivados del opio y de la cocaína.

La justificación del trabajo fue lograr nuevos métodos que permitieran el diagnóstico de la hipersensibilidad a drogas de abuso 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.

Para concluirlo con éxito fue necesario una unión multicéntrica (Facultad de Farmacia, Departamento de Inmunología, Universidad del País Vasco, Sección de Alergología, Hospital Rio Hortega, Asociación de ayuda a drogodependientes, SACYL y multidisciplinar (Alergia, Pediatría, Salud Pública,

Toxicología, Inmunología, Médicos especialista en drogodependientes, Análisis Clínicos, técnicos de investigación).

Incluimos en el estudio finalmente 211 pacientes extraídos de una base de datos de 23.873 pacientes atendidos en la consulta de Alergia de nuestro Hospital que tenían respuesta positiva a drogas de abuso, pólenes, tabaco y tomate como posibles alérgenos implicados por reactividad cruzada. Incluimos pacientes de la asociación de ayuda a drogodependientes (ACLAD) en los que habíamos demostrado respuesta alérgica positiva a drogas y también controles sanos de hemodonación en los que cualquier hipersensibilidad a alérgenos había sido descartada.

Realizamos en todos ellos pruebas “in vivo” con extractos de diferentes drogas y pruebas de provocación inhalativa y también “in vitro” (inmunodetecciones, western blott y análisis molecular por técnica de arrays). Demostramos que la determinación de anticuerpos IgE específicos a estas drogas tenía una elevada sensibilidad y especificidad.

En el presente estudio demostramos como la medida de anticuerpos IgE específicos a un extracto de hoja de coca discrimina positivamente a los pacientes que han tenido contacto con esta droga. La determinación de estos anticuerpos se puede hacer en cualquier momento de su consumo y sigue saliendo positiva durante gran parte de la vida, como en el caso de otros alérgenos. La técnica es sencilla y eficiente, con muy bajo coste y aplicable a cualquier persona en riesgo de padecer un cuadro de hipersensibilidad a cocaína, como puede ser la población atópica joven y personas que manipulen anestésicos o vayan a ser anestesiadas con anestésicos locales derivados de la cocaína.

Como conclusión importante desde el punto de vista social, se debe considerar a los adolescentes, como personas con riesgo de padecer hipersensibilidad a drogas de abuso. Esta posibilidad no debe de ser subestimada pese a su juventud, pues encontramos casos graves en consumidores experimentales y ocasionales muy jóvenes. Y se pueden detectar. Se puede prevenir la sensibilización a cocaína con una prueba muy sencilla, de bajo coste y eficaz: la prueba cutánea o prick con extracto de hoja de coca.

## **Utilidad social y económica de nuestra investigación para la Comunidad de Castilla y León.**

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 por anestésicos derivados de la cocaína, sino intentando inmunoterapia específica, que ha resultado altamente eficaz con alérgenos que son tóxicos como el veneno de himenópteros. A este respecto se consiguió una patente nacional y otra europea de prevención de alergia a anestésicos.

4. **Repercusión científica:** Nuestros trabajos sobre alergia en drogodependientes han podido ser publicados en revistas de alto índice de impacto.

### **Perspectivas de futuro de esta investigación**

Hemos presentado los datos que hasta la actualidad hemos logrado deducir de nuestro trabajo, pero a pesar de llevar años investigando con esfuerzo, el estudio sigue en marcha y aún en fases iniciales.

- Pretendemos patentar un extracto diagnóstico de prueba cutánea y un método muy sensible de determinación de anticuerpos a cocaína que sea seguro y eficiente para todo tipo de población
- La investigación sobre alergia a cocaína requiere un abordaje multidisciplinar por la complejidad del problema.

- Como última fase del proyecto pretendemos ensayar un protocolo de inmunoterapia específica en pacientes con hipersensibilidad grave a la droga.

### **AGRADECIMIENTOS**

Nuestro más sincero agradecimiento a los becarios y estudiantes de la Facultad de Medicina por su entusiasmo en la Investigación. Y por supuesto a los pacientes voluntarios y drogodependientes sin los cuales no lo podríamos haber acabado.

### **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. Alergológica 2005. Schering Ed. Madrid.
3. Definition of Alkaloids (Meyer's Konversations-Lexikon of 1896), Alkaloid chemistry, M. Hesse, (Wiley, New York, 1981), 2
4. Ettinger N. A., & Albin, R. J. (1989). A review of the respiratory effects of smoking cocaine. American Journal of Medicine, 87, 664.
5. Castro-Villamor MA, de las Heras P, Armentia A, Dueñas-Laita A. Cocaine-induced severe angioedema and urticaria. Ann Emerg Med. 1999 Aug;34(2):296-7
6. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003 ;17 :111-36
7. Caron AB. Allergy to multiple local anaesthetics. Allergy Asthma Proc 2007;28:600
8. Machavariani BV, Sakandelidze TsG, Chuchua ZD, Sapparishvili IU. Main principles of pathogenesis, diagnostics and prevention of drug allergy caused by local anaesthetics. Georgian Med News. 2009; 168:67-72
9. Jussi L, Lammintausta K. Sources of sensitization, cross-reactions, and occupational sensitization to topical anaesthetics among general dermatology patients. Contact Dermatitis 2009;60:150-4

10. Sidhu SK, Shaw S, Wilkinson JD. A 10-year retrospective study on benzocaines allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermat* 1999;10:57
11. Phelps G, Nixon M. A case of pseudoanaphylactic reaction to intramuscular procaine penicillin G (Hoigne's syndrome). *PNG Med J* 1990;33:159-60
12. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *ClinExp 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 AllergolClinImmunol* 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.