



Papaver somniferum

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD ALERGÉNICA DE
DERIVADOS DEL OPIO EN POBLACIÓN
CONSUMIDORA Y ALÉRGICA**

Francisca Cuadrado Medina

Valladolid, diciembre 2011

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA CAPACIDAD ALERGÉNICA DE
DERIVADOS DEL OPIO EN POBLACIÓN
CONSUMIDORA Y ALÉRGICA**

Realizado por: Francisca Cuadrado Medina

Dirigida por: Dra. Alicia Armentia Medina

Dr. Luis Inglada Galiana

Valladolid, diciembre 2011



Dña. ALICIA ARMENTIA MEDINA, Doctora en Medicina y Cirugía y Especialista en Alergología y D. LUIS INGLADA GALIANA, Doctor en Medicina y Cirugía Especialista en Medicina Interna

HACEN CONSTAR que el trabajo presentado por D^a. FRANCISCA CUADRADO MEDINA, titulado **“ESTUDIO DE LA CAPACIDAD ALERGÉNICA DE LOS DERIVADOS DEL OPIO EN POBLACIÓN CONSUMIDORA Y ALÉRGICA”**, realizado bajo su dirección, reúne a su juicio los requisitos precisos de originalidad, hipótesis de trabajo, metodología, discusión y bibliografía necesarios para optar con él al grado de Doctor.

Para que así conste a efectos de su presentación ante el tribunal correspondiente, firma el presente en Valladolid a 23 de Diciembre de 2011.

Fdo. Dra. ALICIA ARMENTIA MEDINA

Dr. LUIS INGLADA GALIANA

A mi esposo y a mis hijos por el apoyo que me han dado y las horas que esta tesis me ha privado de estar con ellos.

A mis padres.

Agradecimientos

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias al interés, esfuerzo y dedicación de varias personas a las que deseo expresar mi agradecimiento por la ayuda desinteresada prestada.

Debo agradecer de manera especial y sincera a la Doctora **Alicia Armentia**, de la Sección de Alergia y al Doctor **Luis Inglada Galiano**, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Río Hortega de Valladolid, por aceptarme para realizar esta Tesis Doctoral bajo su dirección, su apoyo incondicional, confianza y paciencia depositada. Les agradezco también, el haberme facilitado los medios suficientes para llevar a cabo el desarrollo de este proyecto.

Agradezco al Doctor **Antonio Dueñas Laita**, Jefe de Servicio de Farmacología Clínica, Unidad Regional de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Río Hortega y de la Universidad de Valladolid, TOX-Uva, por permitir que esta Tesis Doctoral se desarrollara en el marco de un Proyecto de colaboración entre su Servicio de Toxicología y el equipo de investigación en Inmunotoxicología de la Dr^a Armentia.

Al Doctor **Javier Castrodeza**, Director General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación por su ayuda Institucional y Técnica, sin la cual esta investigación no se hubiera podido realizar.

A **Blanca Martín Armentia**, Becaria de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, por su labor técnica esencial en los estudios de determinación de anticuerpos específicos.

Al Doctor **Manuel Herrero**, Técnico de Formación del SACYL y miembro del equipo de investigación en Inmunotoxicología, por su apoyo técnico y personal.

Al Doctor **Manuel González-Sagrado** de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, por su ayuda inestimable en los estudios estadísticos.

Al Doctor **Daniel De Luís**, Coordinador de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, por permitir realizar los análisis en la Unidad que él coordina.

Al Doctor **Jorge Martínez Quesada** y a la Doctora **Idoia Postigo Resa** del Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia del País Vasco, por su soporte científico esencial en el análisis molecular aplicado al tema de esta Tesis.

Y mi agradecimiento más sincero, a todos los **pacientes** que han intervenido en este estudio. .

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo **para mi familia**, mi esposo Pedro Pablo y mis hijos Pablo y Marta. Sin su apoyo y colaboración habría sido imposible llevar a cabo esta labor. A mis padres, por su ejemplo de lucha, honestidad y trabajo.



“El decirle a un fumador en estado continuo de euforia que se está degradando, equivale a decirle a un pedazo de mármol que está siendo deteriorado por Miguel Angel, a un pedazo de tela que está siendo manchado por Rafael, a una hoja de papel que está siendo emborronada por Shakespeare o al silencio que está siendo interrumpido por Bach.”

(Jean Cocteau. Opio: el diario de un adicto.)

ÍNDICE

1. INTRODUCCION	1
2. REVISION DOCTRINAL	9
2.1 APROXIMACIÓN HISTÓRICA	15
2.2 LA PLANTA	21
2.2.1 Caracterización botánica	21
2.2.2 Descripción de la planta	23
2.3 UTILIZACION DE LOS OPIOIDES COMO DROGA	27
2.3.1 Abuso y dependencia de sustancias adictivas	27
2.3.1.1 Abuso de opioides	29
2.3.1.2 Dependencia de opioides	29
2.3.1.3 Tipos de consumo	30
2.4 CLASIFICACIÓN DE LOS FARMACOS OPIOIDES	33
2.5 PROPIEDADES QUIMICAS Y FARMACOCINETICAS	35
2.5.1 Mecanismo de acción	35
2.5.2 Farmacocinética de los opioides	36
2.5.2.1 Absorción	36
2.5.2.2 Distribución	37
2.5.2.3 Metabolismo	38
2.5.2.4 Eliminación	43
2.6 EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS OPIOIDES	45
2.6.1 Agonistas puros	46
2.6.2 Agonistas-antagonistas	51
2.6.3 Agonistas parciales	52
2.6.4 Antagonistas puros	52

2.6.5	Opioides y trastornos mentales	53
2.6.5.1	Trastornos del estado de ánimo	54
2.6.5.2	Trastornos por ansiedad	54
2.6.5.3	Trastornos psicóticos	55
2.6.5.4	Trastornos del sueño	55
2.6.5.5	Trastornos de la personalidad	55
2.6.6	Opioides y embarazo	56
2.7	EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES	57
2.7.1	Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides	58
2.7.2	Reacciones alérgicas durante procedimientos quirúrgicos	60
2.8	INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS OPIOIDES	65
2.8.1	Interacción con fármacos	65
2.8.2	Los opioides y cocaína	66
2.8.3	Los opioides y anfetaminas	66
2.8.4	Los opioides y alcohol	66
2.8.5	Los opioides y cannabis	67
2.8.6	Los opioides y otros sedantes	67
2.9	USO TERAPEUTICO DE LOS OPIOIDES	69
2.10	CONSECUENCIAS CLINICAS DEL CONSUMO	73
2.10.1	Abuso de opioides	73
2.10.2	Tolerancia farmacológica	74
2.10.3	Adicción a opioides	75
2.10.4	Síndrome de abstinencia	76
2.10.5	Intoxicación aguda	78
2.11	SITUACION ACTUAL DEL CONSUMO DE OPIOIDES	81
2.11.1	Situación Internacional	81
2.11.2	Situación Nacional	83
2.12	SITUACION ACTUAL DEL CONSUMO DE OTRAS DROGAS	89
2.12.1	Cannabis	89
2.12.2	Cocaína	90
2.12.3	Estimulantes de tipo anfetamínico	91
2.12.4	Policonsumo de drogas	92
2.13	URGENCIAS Y MORTALIDAD ASOCIADAS AL CONSUMO	95

2.13.1 Urgencias asociada al consumo de drogas	95
2.13.2 Mortalidad asociada al consumo de drogas	97
2.14 SENSIBILIZACIÓN ALERGICA A LA HEROÍNA	99
3. HIPOTESIS	103
4. OBJETIVOS	107
5. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	111
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	117
7. PACIENTES Y METODOS	123
7.1 SELECCIÓN DE PACIENTES	125
7.2 PRUEBAS IN VIVO	131
7.2.1 Pruebas cutáneas	131
7.2.2 Pruebas de provocación bronquial	137
7.3 PRUEBAS IN VITRO	139
7.3.1 Ig E específica	139
7.3.2 Ig E Inmunodetección	140
7.4 ANALISIS ESTADISTICO	143
8. RESULTADOS	145
8.1 DESCRIPCION GLOBAL DE LA MUESTRA	147
8.2 DIFERENCIAS POR SEXO	153
8.3 DIFERENCIAS POR EDAD	157
8.4 DIFERENCIAS POR GRUPOS	161
8.4.1 Grupo de dependientes	161
8.4.2 Grupo de alérgicos al polen de gramíneas	163
8.4.3 Grupo de alérgicos al tabaco	164
8.4.4 Grupo de pacientes que sufrieron anafilaxia durante la anestesia	166
8.4.5 Grupo de pacientes que presentaron un cuadro anafilactoide tras tomar jarabes con codeína	167

8.5 DIFERENCIAS POR TIPO DE CONSUMO	171
8.6 ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS	175
8.7 INMUNODETECCIONES Y ARRAYS	181
9. DISCUSION	183
10. CONCLUSIONES	195
11. BIBLIOGRAFIA	203



1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Según el último informe anual del Observatorio Europeo de las Drogas, en la Unión Europea 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 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 drogodependientes) y en pacientes alérgicos atendidos en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Si la detección de sensibilización a 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 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 la heroína y a otros opiáceos.

1.1 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.

Figura 1.

Prick Cannabis			IgE Cannabis		
Cut off	Sensitividad	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 area de prick \geq 19mm² e IgE \geq 0.35kU/L versus provocación bronquial positiva.

En nuestros estudios previos en drogodependientes, no teníamos posibilidad de medir IgE específica a morfina y utilizamos como fuente de alérgenos semillas de adormidera (3), 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. 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 (4).

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.



2. REVISIÓN DOCTRINAL

2. REVISIÓN DOCTRINAL

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: **HEROINA**

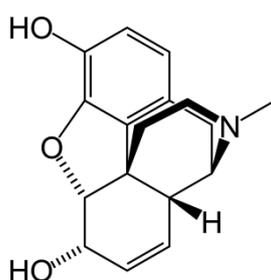
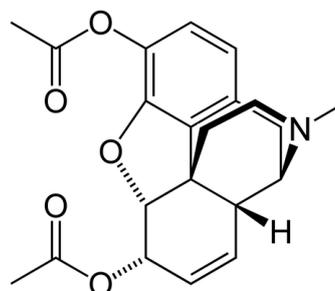


Figura 3: **MORFINA**



La adicción a drogas como la heroína y el asma son importantes problemas sociales (5). 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 (6). Sin embargo, se siguieron publicando casos de asma y anafilaxia en consumidores de esta droga

(7,8,9,10,11,12,13). 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 (14).

Recientemente, el laboratorio Phadia (Uppsala, Suecia) ha comercializado dos inmunoensayos para la detección de IgE específica: ImmunoCAP®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 (15,16,17,18,19,20,21). 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 (22,23,24,25). Es muy similar en estructura química a la codeína (Figuras 4 y 5).

Figura 4: **PHOLCODINA**

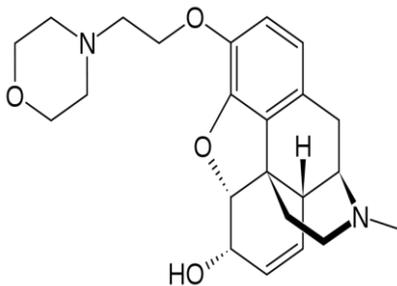
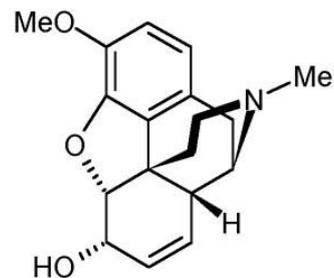


Figura 5: **CODEINA**



2.1 APROXIMACIÓN HISTORICA

El opio es el jugo extraído de las cápsulas de la adormidera (*Papaver somniferum*). Se obtiene por una incisión poco profunda en la cápsula tras lo que aparece el mencionado jugo también llamado látex. De cada cápsula de adormidera pueden recogerse de 10 a 100 mg de opio. Las semillas de la amapola del sueño aparecen ya en ajuares funerarios de tumbas desde la Edad del Bronce, siendo conocidas sus propiedades analgésicas y estupefacientes, relacionado con los rituales religiosos vinculados a la comida, la abundancia y la renovación de la vida.

Algunos usos de las semillas de la amapola son tan arcaicos como actuales: el añadirlas a la confección del pan sigue estando en auge, especialmente en Europa Central y así, las semillas contienen mínimas, pero medibles cantidades de alcaloides de opio. Las mezclas de opio con bebidas alcohólicas tienen una larga historia bien conocida como medicina y como afrodisiacos, aunque también fue el producto venenoso y eutanásico preferido por los líderes de los imperios persa, griego y romano siendo mayor causa de muerte que la cicuta.

No hay constancia de su abuso ni de su consumo social extendido hasta mediados del siglo XVI y, aun así, sin conllevar alarma social. Los

españoles extendimos la costumbre de fumar la mezcla de tabaco con opio. Hacia finales del siglo XVIII ya se conoció una preocupante expansión de la costumbre de fumar opio sólo o con tabaco, que llevaba a que gente muy humilde gastara hasta dos tercios de sus ingresos para pagar el opio, que era siempre un producto de importación occidental, cuyo cultivo y elaboración estaban prohibidos en China. El consumo y la venta de opio se prohibieron, por primera vez, por orden del Emperador, en 1729, pero se favoreció con ello el desarrollo de un fuerte mercado negro, consolidándose, poco a poco, las redes “mafiosas” o Triadas en el Imperio Chino. Es la primera señal conocida del narcotráfico y el crimen organizado, en complicidad abierta con los países occidentales.

Desde el comienzo del siglo XIX es detectable un alto consumo alarmante de opio en todo el mundo. Se popularizan los usos de mezclas de alcoholes destilados y polvo de opio, como el Elixir Paregorico o el Láudano Azafranado de Sydenham.

Hacia 1838, el Emperador Dao-Ghuang, prohibió radicalmente la importación, el tráfico, el consumo e incluso el almacenaje de cualquier producto que lo contuviera en territorio chino. En el año 1840 se firmó un tratado de paz a petición del Imperio Chino, el que es llamado en la China actual, Primer Tratado Desigual en Nanking (26) que suponía la indemnización económica a la Corona inglesa, la apertura de cuatro puertos al comercio inglés

y la aceptación del negocio del opio en China. A pesar de la paz, no dejó de existir una resistencia oficial china en contra de los británicos, que pretendían ampliar sus relaciones por un protocolo de “Nación más favorecida” por el Imperio Chino, para obtener mayores privilegios que Holanda, Francia o Portugal que, después de la victoria inglesa, también sacaron provecho en sus posiciones asiáticas frente a China.

En 1860, tras un incidente relativamente banal se desencadena la Segunda Guerra del Opio y el subsiguiente Segundo Tratado Desigual de Tien Tsin, con otras cuestiones de importancia, como la industria química-farmacéutica alemana que logra altos niveles de calidad en la extracción y depuración de los alcaloides que contiene el opio y se inicia así el mercado de la morfina pura. También alrededor de 1856 aparecen la aguja hipodérmica y la jeringuilla y, ya en 1860, se abre la primera fabricación industrial, Luer, en EEUU.

La diacetilmorfina o heroína fue comercializada hacia 1878 por los Laboratorios Bayer, en un principio como arma contra el morfinismo creciente, y que pronto dejó ver su mayor riesgo de adicción, desembocando en una reacción de índole religiosa y moral (Figura 6).

Figura 6: Heroína o diacetilmorfina



En 1906 se inicio la preparación de una Primera Conferencia Mundial del Opio, invitando a participar a todos los países implicados y celebrándose en Shanghai en 1909. En ella, se aprobaron algunas normas generales encaminadas a disminuir la producción y controlar la distribución, tendiendo a limitar el uso indiscriminado del opio y derivados, sin afectar en nada a los aspectos médicos.

Durante la Primera Guerra Mundial, se produjo una muy importante reducción del abuso de opio y cocaína y durante la Segunda Guerra Mundial, debido a las hostilidades en el Mediterráneo y el Pacífico, se interrumpieron las vías de tráfico habitual para la heroína lo que fue aprovechado por las mafias sicilianas para su máxima organización desde 1942, de manera que los consumos descendieron hasta sus mínimos históricos y su prohibición fue muy

efectiva en la Europa en guerra. Así, en el Reino Unido, hacia 1955, no había más de 500 enfermos en mantenimiento por adicción a sustancias y no eran más de 144 los registrados por opio y derivados. En los EEUU, los consumos cayeron proporcionalmente por la promulgación, desde 1914, del Harrison Act, que dió lugar a la Ley Seca.

Desde 1909, actuaba, entre congresos y tratados, la denominada Comisión Permanente de Estupefacientes, que suele ser reconocida como la primera organización global en el mundo, cuya actividad no se ha interrumpido desde su creación. La Liga de las Naciones incorporó el Comité Permanente de Estupefacientes como Organismo Internacional bajo su tutela, y la heroína se prohíbe, entonces, incluso para uso médico. La Organización de las Naciones Unidas crea una Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), con sede en Viena, íntimamente relacionada con el Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de la Drogas (PNUFID) que, en poco tiempo, elabora unas listas de sustancias sometidas a control mundial, en diferentes grados según su peligrosidad, que incluyen los derivados del cannabis, la hoja de coca y, prácticamente, toda molécula de las llamadas peligrosas aunque se salva, *in extremis*, la codeína. No incluye, por el contrario, ni el tabaco ni el alcohol. Las listas se completaron en 1971 durante la Convención sobre Psicotrópicos que incluyó muchos medicamentos cuyos efectos pueden causar hábito y abuso con o sin dependencia (27).

Entre 1975 y 1995 la extensión del tráfico y consumo de heroína se hizo mundial y actualmente la heroína consumida en Europa procede esencialmente de Afganistán, que sigue siendo el principal productor mundial de opio ilegal. Otros países productores son Birmania/Myanmar, que abastece principalmente a los mercados de Asia oriental y suroriental, Pakistán y Laos, seguidos de México y Colombia, considerados los principales suministradores de heroína a los Estados Unidos (ONUDD 2011) (28).

2.2 LA PLANTA

2.2.1 Caracterización botánica

La planta fue clasificada por el botánico sueco Carl Linneo en el año 1753. Le aplicó la denominación de *Papaver somniferum*, y bajo este apelativo agrupó a todas sus variedades.

Tabla 1: Taxonomía de *Papaver somniferum*

Reino	Plantae
Subreino	Tracheobionta
Filo	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Magnoliidae
Orden	Papaverales
Familia	Papaveraceae
Subfamilia	Papaveroideae
Tribu	Papavereae
Género	Papaver
Especie	<i>P. somniferum</i>

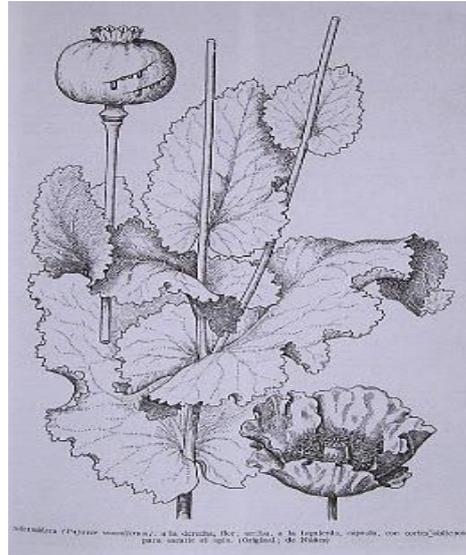
Papaver somniferum es una planta herbácea del género Papaver, familia de las Papaveraceae (Tabla 1) (29).

Se reconocen cuatro subespecies diferentes: *Papaver somniferum somniferum*, *Papaver somniferum setigerum*, *Papaver somniferum hortense* y *Papaver somniferum nigrum*. Cada una tiene características botánicas y condiciones de cultivo propias. Las más importantes son las dos primeras (Figura 7).

Papaver somniferum somniferum



Papaver somniferum setigerum

**Figura 7:** Subespecies *Papaver somniferum*

Las dos subespecies más importantes (*Papaver somniferum somniferum* y *Papaver somniferum setigerum*) han permanecido separadas geográficamente durante mucho tiempo: la subespecie *somniferum* se encuentra extendida hoy en día prácticamente por todo el mundo y la subespecie *setigerum* es propia de la región Mediterránea occidental.

2.2.2 Descripción de la planta

Es una planta herbácea anual que presenta un tallo erguido y poco ramificado, que alcanza una altura por encima del metro. Las hojas son alternas, glabras, normalmente dentadas y cubiertas con cera, lo que les da un aspecto brillante. Las flores son terminales y solitarias, de color blanco, rojo o violáceo, según la variedad (Figura 8). Los frutos tienen forma de cápsula, redonda y gruesa, y su interior contiene numerosas semillas pequeñas y negras. De las cápsulas inmaduras, cuando se realizan una serie de incisiones, emana un látex de color blanco, que una vez seco, constituye el opio. (Figuras 9 y 10) (30).



Figura 8: Papaver somniferum



Figura 9: Fruto de Papaver somniferum



Figura 10: *Papaver somniferum*

De las cuatro subespecies diferentes conocidas (*Papaver somniferum somniferum*, *Papaver somniferum setigerum*, *Papaver somniferum hortense* y *Papaver somniferum nigrum* (31)), las dos primeras son las más importantes:

1. ***Papaver somniferum somniferum***: subespecie ampliamente cultivada y distribuida prácticamente por todo el mundo. Tiene las hojas glabras, con dientes foliares no aristados y una cápsula de 40-90 x 40-60 mm. Conocemos dos variedades:

1.1. Variedad *nigrum*: presenta las semillas negras, cápsulas globosas y pedúnculos, hojas y sépalos glabros.

1.2. Variedad *álbum*: las semillas son blancas, las cápsulas ovalado-globosas, pedúnculos solitarios y las hojas y sépalos glabros.

2. ***Papaver somniferum setigerum***: subespecie silvestre, nitrófila y autóctona de la flora mediterránea. Tiene las hojas en la zona inferior, de aspecto piloso, con dientes foliares aristados. Los sépalos son subpilosos, los pedúnculos setosos y una cápsula de 20-50 x 20-40 mm (32).

Desde el punto de vista reproductivo, la polinización es realizada principalmente por insectos, siendo éstos los responsables de la mayoría de cruzamientos, mientras que la autopolinización es el método dominante (32).

2.3 UTILIZACIÓN DE LOS OPIOIDES COMO DROGA

2.3.1 Abuso y dependencia de sustancias adictivas

No siempre es fácil poder distinguir claramente entre lo que es un simple *uso* de sustancias psicoactivas, del *abuso* o incluso, de la dependencia. Ello se pone especialmente de manifiesto en las sustancias adictivas aceptadas culturalmente como puede ser, por ejemplo, el tabaco o el alcohol.

Con el fin de poder disponer de criterios que faciliten la clasificación y el estudio de los trastornos adictivos a sustancias, se utilizan diversos instrumentos. Actualmente los más utilizados son los criterios CIE-10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (33) y los criterios DSM-IV de la Asociación Americana de Psiquiatría, actualmente en revisión (34).

En los últimos años estos dos organismos han efectuado esfuerzos para converger en sus propuestas. Sin embargo, aún existen sensibles diferencias entre ellas. La CIE-10 delimita la *intoxicación aguda* (consumos patológicos ocasionales y transitorios), el *consumo perjudicial* (en el que se demuestra una afección física o mental) y el *síndrome de dependencia* (el deseo de consumir

condiciona toda la actividad cognitiva y conductual del individuo). El DSM-IV, por su parte, diferencia entre los trastornos por consumo de sustancias, entre las que incluye el abuso y la dependencia y los trastornos inducidos por sustancias, que comprenden la intoxicación, la abstinencia y los trastornos mentales drogoinducidos.

Dentro de las múltiples definiciones de dependencia existentes actualmente, sigue teniendo una especial relevancia la que formuló la Organización Mundial de la Salud en 1964: "Estado psíquico y a veces físico, resultante de la interacción de un organismo vivo y una droga, caracterizado por un conjunto de respuestas comportamentales que incluyen la compulsión a consumir la sustancia de forma continuada con el fin de experimentar sus efectos psíquicos o, en ocasiones, de evitar la sensación desagradable que su falta ocasiona. Los fenómenos de tolerancia pueden estar o no presentes. Un individuo puede ser dependiente de más de una droga" (35). Esta definición fue completada en 1981, indicando que debe contemplarse la dependencia como un conjunto de fenómenos cognitivos, comportamentales y fisiológicos que exigen la utilización de una serie de criterios de referencia para su delimitación y diagnóstico. Entre estos criterios incluye la evidencia subjetiva de conductas compulsivas dirigidas a consumir la droga, mientras se hacen intentos de interrumpir o moderar su uso; el deseo de cesar el consumo; la presencia de conductas de administración muy estereotipadas; la evidencia de fenómenos de tolerancia y abstinencia; el predominio de las conductas tendentes a la búsqueda de droga por encima de otras necesidades y, finalmente, frecuentes recaídas (36). Los

criterios operativos de la CIE-10 y del DSM-IV intentan facilitar el diagnóstico clínico de dependencia sin apartarse excesivamente de esta definición general.

2.3.1.1 Abuso de *opioides*.

La característica esencial del abuso es un patrón desadaptativo de consumo de sustancias manifestado por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido de esa sustancia: incumplimiento de obligaciones, problemas legales y problemas sociales e interpersonales recurrentes. A diferencia de los criterios para la dependencia de sustancias, los criterios para el abuso de sustancias no incluyen la tolerancia, la abstinencia ni el patrón de uso compulsivo, y en su lugar se cita únicamente las consecuencias dañinas del consumo repetido (34).

El diagnóstico de abuso es más probable en sujetos que han comenzado a consumir la sustancia recientemente. En muchos sujetos el abuso de un tipo particular de sustancia evoluciona hacia una dependencia de esa clase de sustancia.

2.3.1.2 Dependencia de *opioides*

La característica esencial de la dependencia consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas

significativos relacionados con ella. Existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, la abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia. Aunque no está incluida específicamente en los diagnósticos, la necesidad irresistible de consumo (craving) se observa en la mayoría de los pacientes con dependencia de sustancias.

La tolerancia es la necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar el efecto deseado. El grado de tolerancia varía ampliamente según la sustancia. Los consumidores habituales de opioides no advierten generalmente la aparición de tolerancia.

La abstinencia es un cambio de comportamiento desadaptativo, con concomitantes cognoscitivos y fisiológicos, que tienen lugar cuando la concentración en la sangre disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prolongado de grandes cantidades de esa sustancia

Ni la tolerancia ni la abstinencia son condiciones necesarias ni suficientes para diagnosticar una dependencia de sustancias.

2.3.1.3 Tipos de consumo

Actualmente la mayoría de los consumidores de drogas utilizan más de dos sustancias psicoactivas, legales o ilegales, conformando lo que se denomina policonsumos. Existen diferentes maneras de consumir drogas (37):

- Consumo no problemático. No ocasiona graves trastornos ni en el comportamiento ni en la salud del consumidor. En este grupo se distingue el consumo experimental y el ocasional.
 - Consumo problemático o perjudicial. Aquel que sea cual sea su frecuencia y la cantidad de sustancia ingerida, producirá cambios no deseados al individuo tanto social (familia, escuela, amigos, etc.) como personalmente (física, emocional o afectivamente), siendo estos efectos percibidos por su entorno inmediato, aunque no sean reconocidos por dicho individuo. Dentro de este grupo se encuentra el consumidor habitual y el dependiente.
1. **Consumo experimental.** El término se refiere en ocasiones a un consumo extremadamente infrecuente o inconstante. Son ensayos que realiza la persona fundados en la curiosidad hacia las drogas, sin intención explícita de repetir el consumo. El consumidor prueba la droga una o varias veces en su afán de conocer nuevas sensaciones, pero no vuelve a consumirla, (alguna vez en la vida).
 2. **Consumo ocasional:** la persona conoce la droga y sus efectos y escoge los momentos y escenarios más propicios para sentir dichos efectos. El consumo todavía es espaciado y poco frecuente. Consume la sustancia desde menos de 12 veces al año hasta una vez al mes (alguna vez en el último año).

3. **Consumo regular o habitual:** consumo con continuidad. Consumen desde más de una vez al mes hasta una vez por semana (consumo mensual).
4. **Dependencia:** Consume la sustancia más de un día por semana o diariamente. La necesidad del consumo es algo prioritario e imperioso en su vida. Hay gran pérdida del control sobre el consumo de la sustancia. Se produce una dependencia física y/o psíquica (consumo a diario). Quienes llegan a la dependencia establecen típicamente un patrón de consumo crónico que aumenta gradualmente tanto en frecuencia como en cantidad.

2.4 CLASIFICACION DE LOS FARMACOS OPIOIDES

Los opioides exógenos pueden clasificarse en relación a su origen, estructura química y a su afinidad sobre los receptores opioides.

2.4.1 Según su origen:

- Naturales
- Semisintéticos
- Sintéticos

2.4.2 Según su estructura química.

2.4.3 Según su afinidad/eficacia sobre los receptores opioides: es la clasificación más utilizada (38,39,40).

- **Agonistas puros:** opioides agonistas fundamentalmente del receptor μ . Presentan elevada eficacia. Dentro de este grupo se encuentran la morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados.
- **Agonistas-antagonistas mixtos:** actúan como agonistas en un receptor (κ) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro (μ). Cuando se administran junto a un agonista μ puro pueden antagonizar sus efectos y pueden reducir o suprimir su efecto analgésico. Son la pentazocina, butorfanol y la nalorfina.

- **Agonistas parciales:** actúan sobre receptores mu con eficacia inferior a la de los agonistas puros. Cuando se administran sólo son analgésicos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. Dentro de este grupo se encuentra la buprenorfina.
- **Antagonistas puros:** poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia. Revierten la acción de los agonistas, por lo que se usan en los casos de intoxicación o sobredosis. Carecen de efectos analgésicos. Son la naloxona y naltrexona.

2.5 PROPIEDADES QUÍMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

2.5.1 Mecanismo de acción

Los opiodes se unen a unos receptores localizados en la membrana de algunas células y están acoplados a la proteína G como sistema de transducción.

Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas.

Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias (41).

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica, que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia (42,43).

2.5.2 Farmacocinética de los opioides

Las propiedades farmacocinéticas de los opioides determinan su absorción, distribución, biotransformación y eliminación. Estas características pueden variar de forma significativa entre diferentes individuos, en función de diversos factores como la edad, características génicas, presencia de enfermedades y administración simultánea de otros fármacos. En la tabla 2 se resumen las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides (38,39).

Tabla 2: Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados con fines terapéuticos

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	t _{1/2} (horas)	UPP (%)	Duración (horas)	Dosis equianalgésicas a 10 mg de morfina.	
					im	po
Morfina	25	2-3	35	3-6	10	30-60
Heroína	25	0.1	35	3-6	5	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Metadona	90	15-40	80	4-6	10	20
Dextropropoxifeno	60	6-12	78	4-6	--	130
Petidina	50	3-5	70	2-4	100	300
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1	0.2	--
Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8(sl)
Pentazocina	40	4-5	65	3-4	60	150

t_{1/2}: tiempo de semivida de eliminación; UPP: unión a proteínas plasmáticas; po: vía oral; im: vía intramuscular; sl: vía sublingual; td: vía transdérmica.

2.5.2.1 Absorción

La absorción y la distribución de los opioides determinan la presencia de los mismos en el lugar del efecto. La velocidad de absorción viene determinada

principalmente por la forma de administración. La mayoría de opioides se absorben bien en la mucosa bucal (buprenorfina, fentanilo), y a través de la piel (buprenorfina, fentanilo).

Los opioides que se administran por vía oral presentan una biodisponibilidad muy diferente, especialmente en relación con el metabolismo hepático. Cuando la administración es vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), la totalidad de la sustancia administrada es absorbida eficazmente por el organismo.

La **morfina** oral sólo tiene una biodisponibilidad del 20% al 40%. La biodisponibilidad de la **heroína**, medida por las concentraciones de morfina, es del 80% por vía intranasal, cuando es fumada del 89%, en caso de inhalación de un chino (chasing the dragón) del 45% (44), y por vía oral del 20-50%. La **metadona** se absorbe casi completamente por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 90%, mientras que la buprenorfina presenta una biodisponibilidad oral baja, por lo que se administra por vía parenteral, sublingual y en forma de parches transdérmicos. La **naloxona** y la **metilnaltrexona** prácticamente no se absorben por vía oral o sublingual.

2.5.2.2 Distribución

La concentración del fármaco en los tejidos depende de su grado de perfusión, siendo máxima en el hígado, riñón, cerebro y pulmón. El paso de la barrera hematoencefálica es limitado y directamente proporcional a la

liposolubilidad del opiáceo. Los opiáceos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando la circulación fetal.

El paso de la **morfina** por la barrera hematoencefálica se ralentiza por su baja solubilidad en los lípidos. Esta barrera está tan sólo ligeramente desarrollada en los neonatos, lo que significa que la morfina es más permeable, y por lo tanto puede alcanzar niveles tóxicos.

La **heroína**, con sus dos grupos acetilos, es considerablemente menos hidrófila que la morfina y pasa con mayor rapidez y facilidad a través de la barrera hematoencefálica, y aunque la heroína se biotransforma totalmente al cabo de 20 minutos en morfina, alcanza el cerebro rápidamente.

El **fentanilo y derivados** (sufentanilo, remifentanilo), son muy liposolubles y penetran rápidamente en el sistema nervioso central.

La **metadona** es lipófila, y por lo tanto puede ser absorbida en poco tiempo por el sistema nervioso central, pero está muy unida a proteínas plasmáticas, por lo que la parte disponible en la sangre es muy pequeña.

2.5.2.3 Metabolismo

La mayoría de los opioides por vía oral presentan una biodisponibilidad baja (<50%) debido a metabolismo de primer paso hepático, que consiste fundamentalmente en una oxidación microsomal y la conjugación con ácido glucurónico (45).

Morfina

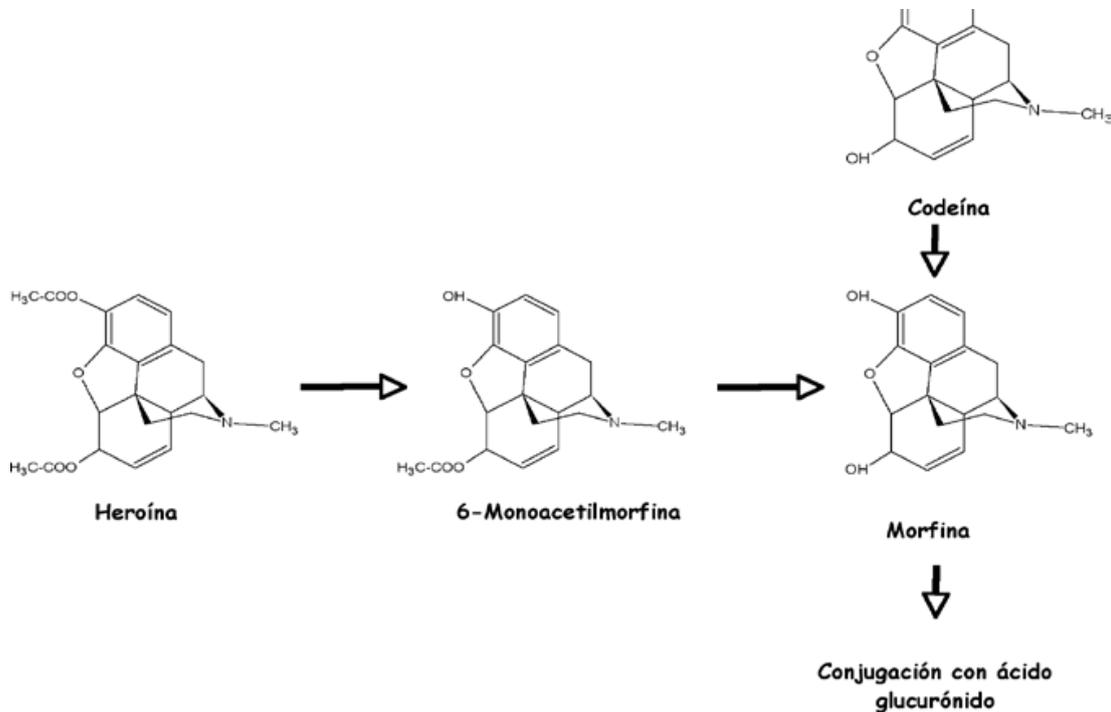
La morfina se transforma en dos glucurónidos, un 90% en morfina 3-glucurónido (M3G) y un 10% en morfina 6-glucurónido (M6G). La M6G tiene una semivida de eliminación y una acción analgésica mayor que la morfina.

Heroína

La heroína (diacetilmorfina, diamorfina), se transforma mediante desacetilación por esterasas plasmáticas y la carboxilesterasa hepática en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y posteriormente en morfina (46). La heroína y la 6-MAM tienen una mayor liposolubilidad que la morfina, por lo que si la heroína se administra por vía parenteral puede llegar antes al cerebro y alcanzar allí mayores concentraciones de morfina (38,39). Cuando la heroína se administra por vía oral, no se detectan concentraciones plasmáticas de heroína ni de 6-MAM, y sólo se observan niveles de morfina y sus metabolitos (45,47,48).

Codeína

La codeína (3-metoximorfina) se transforma en morfina por acción del citocromo P450 (Figura 11) (49). Hasta un 10% de la población caucasiana presenta un déficit del mismo (metabolizadores lentos), por lo que en ellos tendrán menos efectos farmacológicos.

Figura 11: Metabolismo de la heroína, codeína y morfina

Petidina

La petidina (meperidina) se metaboliza a norpetidina que también es activa (45) y tiene propiedades antimuscarínicas (38,39). La administración repetida origina un acúmulo de su metabolito que puede ocasionar efectos tóxicos cardíacos y neurológicos.

Fentanilo y derivados

El fentanilo y derivados (sufentanilo, remifentanilo) son muy potentes (50-150 veces más que la morfina), tienen baja cardiotoxicidad y gran

liposolubilidad, por lo que son fármacos de elección en anestesia y unidades de vigilancia intensiva (38,39).

Metadona

La metadona es ligeramente más potente que la morfina y se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 a su principal metabolito, la 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina o EDDP. Tiene una prolongada semivida de eliminación, por que permite administrarla una vez al día (38,39,50,51). Se utiliza frecuentemente como tratamiento sustitutivo en pacientes adictos a la heroína.

Buprenorfina

La buprenorfina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 hepático en norbuprenorfina. Tiene una elevada unión al receptor y semivida de eliminación larga, lo que nos permite usarla vía sublingual cada 48 horas en el tratamiento de la dependencia a opioides (38,39).

Dextropropoxifeno

El dextropropoxifeno es un derivado de la metadona. Se metaboliza a norpropoxifeno, con una semivida de eliminación más larga y que puede originar al acumularse toxicidad neurológica (38,39,45). Actualmente está a la espera de la decisión final para la suspensión de su comercialización por la Agencia Europea del Medicamento al presentar registros de mortalidad con un

aumento significativo de muertes por sobredosis en algunos Estados Miembros de la Unión Europea.

Tramadol

El tramadol es un análogo de la codeína que posiblemente actúa por un mecanismo no opioide, que se transforma por el citocromo P450 2D6 en un metabolito activo (O-desmetiltramadol o M1), que posee acción opioide (45).

Dextrometrorfano

El dextrometrorfano no parece tener acción opioide y se transforma través del citocromo P450 2D6 en un metabolito activo, el dextroorfano (45).

Tilidina

La tilidina a través de un metabolismo hepático se transforma en un metabolito activa, la nortilidina.

Loperamida

La loperamida no ejerce acciones centrales a las dosis habituales al no atravesar la barrera hematoencefálica.

Naloxona

La naloxona es un antagonista opioide que no se absorbe prácticamente por vía oral o sublingual, por lo que se usa junto a agonistas

opioides de uso oral o sublingual para evitar que sean usados mediante inyección, ya que sus efectos serían antagonizados por la naloxona.

Metilnaltrexona

La metilnaltrexona es un antagonista sin capacidad para atravesar membranas. Se utiliza para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides agonistas que no mejoran con la administración de laxantes.

2.5.2.4 Eliminación

Los opioides se eliminan fundamentalmente por la orina, por lo que se debe disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, y por la bilis. La semivida de eliminación es generalmente corta, excepto para la buprenorfina y metadona.

Las pruebas para determinar el consumo de opioides se pueden realizar en la orina, pero también en la saliva y en el cabello. La presencia de morfina en orina a concentraciones superiores a 300 ng/ml se considera positiva e indicativa del consumo reciente de heroína o morfina, pudiendo persistir la positividad durante 3-4 días (38,39) tras la administración. En la interpretación del resultado positivo o negativo a opioides en orina hay que considerar la posibilidad de reactividad cruzada del test a los diferentes opioides, de manera que la mayoría de los kits determinan las concentraciones de opiáceos similares a la morfina, pero no determinan las concentraciones del fentanilo,

metadona o buprenorfina. Se han comercializado también test rápidos para la determinación de opioides en la saliva, que a diferencia de las concentraciones urinarias, informan del uso reciente de la sustancia, ya que las concentraciones en la saliva se correlacionan con las de la sangre. Los opioides también se incorporan al cabello, por lo que puede utilizarse en algunos casos forenses para determinar la exposición a la heroína y otros opioides en los meses o años previos.

2.6 EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS OPIOIDES

Cualquier intento de resumir los efectos en la salud de la utilización de opioides, o de cualquier otra sustancia psicoactiva, corre el riesgo de simplificación excesiva. Los efectos en la salud dependerán no sólo del uso del opioide, sino también de otros factores. Por ejemplo, se verá influida por la dosis, la vía de administración, la experiencia previa del usuario con la droga, el consumo de otras drogas simultáneamente, la expectativa del usuario, el estado de ánimo y las actitudes hacia el consumo de sustancias, así como los factores ambientales, biológicos y genéticos, de forma que el riesgo más probable para un usuario ocasional sería el de un accidente de carretera, especialmente si su ingestión se combina con el alcohol (Tabla 3) (52).

Tabla 3: Comparación de los efectos adversos sobre la salud en los usuarios habituales de las sustancias más frecuentes

	MARIHUANA	ALCOHOL	TABACO	HEROINA
Accidentes de trafico y otros	X	XX		X
Violencia y suicidio		XX		
Muertes por sobredosis		X		XX
VIH		X		XX
Cirrosis		XX		
Infarto		X	XX	
Enfermedades respiratorias	X		XX	
Cáncer	X	X	XX	
Enfermedades mentales	X	XX		
Dependencia/adicción	XX	XX	XX	XX
Efectos en el feto	X	XX	X	X

Fuente: Wayne Hall, Robin Room y Susan Bondy, Comparing the health and psychological risk of alcohol, *cannabis*, nicotine and opiate use.

La razón principal que justifica su abuso es experimentar sus efectos: euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad.

2.6.1 Agonistas puros

El fármaco prototipo es la morfina. La administración continuada puede producir **adicción** (dependencia), **tolerancia** (disminución de los efectos) y **síndrome de abstinencia** al cesar su consumo o tras la administración de un antagonista (43).

Efectos centrales

1. Sedación

Los agonistas puros, en general, producen sedación, la cual se expresará más o menos dependiendo del estado del paciente (grado de dolor e insomnio). A dosis mayores, producen estupor, sueño profundo y coma, pudiendo aparecer convulsiones si se administran dosis muy elevadas (38,39,40).

2. Euforia

Producen euforia, sensación de bienestar y placer, aunque en numerosas ocasiones no se observa en las primeras administraciones, ya que aparecen náuseas y vómitos. Este efecto es muy intenso y rápido por vía intravenosa (rush), y menos por vía fumada o inhalada. En la abstinencia, por el contrario, aparece disforia, inquietud y malestar general (38,39,40,53).

3. Analgesia

La analgesia es la propiedad terapéutica más importante de los opioides, es dosis dependiente y reduce el componente sensorial y afectivo del dolor. La analgesia se debe a la acción sobre receptores μ que controlan los sistemas aferente y eferente nociceptivos de la médula espinal, pero también poseen acciones sobre el sistema central (límbico y cortical) y sobre terminaciones nerviosas periféricas tras su administración local en lugares en los que existe un componente inflamatorio (38,39,53), pero no son útiles en los dolores por desaferentización.

4. Depresión respiratoria

Este efecto es dosis dependiente y parece relacionado con la acción sobre el receptor μ . Deprimen la actividad del centro respiratorio

bulboprotuberancial. Reducen la sensibilidad al CO₂ y a la hipoxia y disminuyen el volumen minuto respiratorio, afectando sobre todo a la frecuencia más que a la amplitud. Puede ser clínicamente relevante en pacientes con patología respiratoria crónica (38,39,40).

5. Supresión de la tos

No se conoce con exactitud el mecanismo, pero las acciones antitusivas no se correlacionan con las analgésicas o con la depresión respiratoria, de manera que uno de los antitusivos más utilizados, el dextrometorfano, está casi exento de acciones opioides. La codeína reduce la tos a dosis menores que las analgésicas (38,39,40). La supresión de la tos puede producir un acumulo de las secreciones bronquiales (40).

6. Miosis

La contricción pupilar es un efecto típico de casi todos los opioides (la petidina por su acción antimuscarínica no produce miosis) y es debida a su acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal del oculomotor. Se puede bloquear por antagonistas opioides y por antimuscarínicos como la atropina. Es útil para predecir el uso reciente de opioides y la intoxicación aguda al no presentar tolerancia (38,39,40).

7. Nauseas y vómitos

Son debidos a la activación de la zona quimiorreceptora del área postrema del bulbo raquídeo. Se ven con mayor frecuencia tras las primeras administraciones. En los heroínómanos no son interpretados como un efecto negativo (38,39,40), sino como un signo de la eficacia de la droga.

8. Acciones neuroendocrinas

Por su acción sobre el hipotálamo y la hipófisis estimulan la secreción de la hormona del crecimiento, la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa), la hormona antidiurética y la β -MSH (hormona estimulante de los melanocitos), e inhiben la secreción de la TSH (hormona tiroestimulante) y las gonadotropinas luteinizante y foliculoestimulante (LH y FSH) (38,39,40).

9. Otros efectos centrales

Los opioides pueden originar hipotermia de origen hipotalámico e hipertonia muscular y rigidez (38,39).

Efectos periféricos

1. Gastrointestinales

Esta acción tiene un componente central y otro periférico e implica fundamentalmente a los receptores mu. Producen un aumento del tono

muscular y una reducción de la motilidad, dando lugar a un retraso del vaciamiento gástrico, disminución del peristaltismo intestinal y contracción de los esfínteres, que clínicamente se manifiesta con estreñimiento y disminución de la secreción biliar y pancreática (38,39,40).

2. Cardiovasculares

Los opioides pueden provocar hipotensión y bradicardia, excepto la petidina, que por su acción antimuscarínica puede producir taquicardia (38,39,40). Diversos estudios han demostrado que el uso de metadona, a dosis altas, pueden producir prolongación del intervalo QTc, ondas U prominentes y bradiarritmias y puede asociarse a la aparición ocasional de arritmias tipo torsades de pointes y muerte súbita (54).

3. Liberación de histamina

Origina enrojecimiento facial, sensación de calor y prurito. También puede producir cierto grado de broncoconstricción (38,39,40).

4. Renales y urinarios

Los opioides reducen el flujo renal y poseen un efecto antidiurético. Incrementan el tono del músculo detrusor de la vejiga (sensación de urgencia miccional) y aumentan el tono del esfínter (retención urinaria) (38,39,40).

5. Otros

Administrados de forma crónica son inmunosupresores.

2.6.2 Agonistas-antagonistas

El prototipo es la pentazocina. Son opioides con una elevada eficacia sobre los receptores kappa, pero escasa o nula sobre los mu en los que actúan como agonistas parciales o antagonistas. Por este motivo, ejercen menor depresión respiratoria y menos efectos sobre la motilidad gastrointestinal, pero tienen una eficacia terapéutica limitada al presentar un techo analgésico.

La activación kappa origina alteración del estado de ánimo, con sensación de cansancio, somnolencia, y cuando se administran a dosis mayores pueden aparecer pseudoalucinaciones. Al actuar como antagonistas, pueden inducir un síndrome de abstinencia en enfermos que reciben de forma crónica agonistas mu puros. Existen casos de adicción, aunque la posibilidad de crear dependencia es menor (38,39).

2.6.3 Agonistas parciales

El fármaco más característico es la buprenorfina, que es 25 veces más potente que la morfina. Se une de forma intensa y duradera a los receptores mu, por lo que su acción es más prolongada. Provoca menos depresión respiratoria y puede crear dependencia, aunque su abstinencia es menos intensa (38,39,40). La naloxona no antagoniza totalmente sus efectos.

2.6.4 Antagonistas puros

Los fármacos más conocidos son la naloxona y la naltrexona. Son antagonistas de los tres tipos de receptores. Revierten los efectos de los agonistas y de los agonistas-antagonistas. La naloxona se usa en caso de intoxicación o sobredosis, mientras que la naltrexona se utiliza para bloquear los efectos de los opioides tras la desintoxicación y en el tratamiento del alcoholismo.

La reversión aguda de las acciones depresoras de los opioides puede dar lugar a una crisis hipertensiva, con taquicardia y edema agudo de pulmón. También pueden ocasionar hipercortisolemia, sudoración, bostezos y ansiedad (38,39,40).

2.6.5 Opioides y trastornos mentales

En las más recientes clasificaciones internacionales de los trastornos mentales, DSM-IV-TR, se recogen diversos cuadros psiquiátricos inducidos por opioides, poco específicos pues comparten criterios diagnósticos con otras drogas de naturaleza muy diferentes.

Si el consumo se realiza de modo reiterado puede conducir al establecimiento de abuso y dependencia. Además es frecuente la asociación entre el consumo de opioides y otras enfermedades psiquiátricas, entre las que destacan los trastornos depresivos, de ansiedad y trastornos de la personalidad (Tabla 4), siendo difícil de diferenciar si se trata de cuadros clínicos primarios, si son debidos directamente al efecto de los opioides o están relacionados con el consumo de otras sustancias que con gran frecuencia concurren.

El consumo continuado de opioides puede llevar hacia un consumo perjudicial o abuso y a la aparición de un trastorno por dependencia. La heroína es el opiáceo de abuso más frecuente. Se estima que aproximadamente el 25% de individuos que han consumido heroína alguna vez, desarrollarán adicción (55). La aparición depende fundamentalmente del patrón de consumo, a mayor frecuencia de consumo, mayor riesgo de desarrollarlo.

Tabla 4: Transtornos inducidos por opiáceos (DSM-IV-TR)

Intoxicación por opiáceos
Intoxicación por opiáceos, con alteraciones perceptivas
Abstinencia de opiáceos
Delirium por intoxicación por opiáceos
Transtorno psicótico inducido por opiáceos
• con ideas delirantes
• con alucinaciones
Transtorno del estado de ánimo inducido por opiáceos
Transtorno sexual inducido por opiáceos
Transtorno del sueño inducido por opiáceos
• de inicio durante la intoxicación
• de inicio durante la abstinencia
Transtorno relacionado con opiáceos no especificado

2.6.5.1 Transtornos del estado de ánimo

Los pacientes con consumo crónico de opioides, presentan con frecuencia transtornos depresivos, que suelen ser independientes, y que se materializan con frecuencia en comportamientos autolíticos. La tasa de suicidios entre los consumidores de opioides es muy superior a la de la población no consumidora (56,57). En un estudio realizado por el Centers for Disease control and Prevention (CDC) en el años 2006, en Estados Unidos, sobre 7.277 muertes por suicidio durante 2004, en el 16.4% se encontraron resultados positivos para opioides (58).

2.6.5.2 Transtornos de ansiedad

Se caracterizan por la existencia de síntomas predominantes de

ansiedad que se consideran secundarios a los efectos fisiológicos de la sustancia. La presentación clínica puede semejar a la del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia o trastorno obsesivo-compulsivo.

2.6.5.3 Trastornos psicóticos

Son frecuentes en el periodo de desintoxicación, siendo posible tres posibilidades diagnósticas fundamentalmente: episodio esquizofrénico, trastorno delirante orgánico o trastorno psicótico inducido por drogas psicoestimulantes que se manifieste con un fenómeno de flashback con importante componente delirante-alucinatorio. Este fenómeno se caracteriza por la aparición de vivencias-alucinaciones con la cualidad de una percepción real (las mismas experiencias que sintió la persona cuando había consumido el toxico), después de semanas de abstinencia.

2.6.5.4 Trastornos del sueño

Existe alguna evidencia de que las alteraciones del sueño son más comunes en esta población. Estos trastornos incluyen sensaciones subjetivas de baja calidad del sueño o de anormalidad en la arquitectura del sueño, así como clínica compatible con apnea del sueño.

2.6.5.5 Trastornos de la personalidad

Son patologías psiquiátricas asociadas principalmente al consumo de

heroína. El más frecuente es el trastorno de la personalidad antisocial, siendo también prevalentes el límite, el narcisista y el paranoide. Los adictos a heroína que presentan trastorno de la personalidad, independientemente del tipo, presentan un mayor abuso del alcohol.

En nuestro medio se han realizado diferentes estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en consumidores de opiáceos, siendo los trastornos de la personalidad los más frecuentes, seguidos en segundo lugar por los trastornos afectivos (59,60,61).

2.6.6 Opioides y embarazo

El uso de opioides durante el embarazo, y especialmente de heroína, se asocia al nacimiento de niños con bajo peso y talla baja al nacer, parto prematuro y la aparición de un síndrome de abstinencia en el recién nacido que puede provocar convulsiones con consecuencias fatales (62). Estudios experimentales con ratones expuestos al consumo de opioides durante el periodo prenatal sugieren una posible alteración de la memoria y la capacidad de aprendizaje secundaria al aumento de la apoptosis neuronal en el hipocampo (63).

2.7 EFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES

Los principales efectos adversos de los opioides están relacionados con sus efectos farmacológicos, y por tanto, son dependientes de la dosis. Se desarrolla tolerancia tras la administración repetida para los efectos sedantes, pero no parece que exista para la miosis y estreñimiento (38,39).

Las reacciones adversas más frecuentes tras el uso agudo de un **agonista mu** son las náuseas y vómitos (20-60%) seguido de la somnolencia y confusión, mientras que tras el uso repetido el efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. La depresión respiratoria es el efecto más relevante, especialmente en ancianos y pacientes con problemas respiratorios crónicos.

El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia se consideran también efectos indeseables (38,39).

Los opioides agonistas deben administrarse con precaución en ancianos, insuficiencia renal y hepática, patología pulmonar crónica asociada y traumatismo craneal. También debe tenerse precaución en su administración en el embarazo por el riesgo de producir dependencia en el recién nacido (38,39,53).

Mención especial merece el Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides y las Reacciones alérgicas a los opioides durante los procedimientos quirúrgicos.

2.7.1 Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides

El Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO), es un efecto adverso de los opioides observado cada vez con mayor frecuencia, que es debido a la acumulación de metabolitos tóxicos, principalmente el M3 glucurónico de la morfina (64,65,66,67). Este metabolito tiene especial especificidad por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), los cuales son activados por el glutamato, que actúa en los centros del control del dolor (68), produciendo hiperexcitabilidad neuronal, y por lo tanto sería responsable de los efectos de neurotoxicidad (64,65,67).

El síndrome de neurotoxicidad inducido por los opioides incluye **alteraciones cognitivas** (confusión, sedación), **delirium**, **alucinaciones** visuales, auditivas ó táctiles, **mioclonias**, que se han asociado al uso de opioides junto con antidepresivos y antipsicóticos, y a daño renal (64,65), **convulsiones** tónico-clónico generalizadas, relacionadas con mayor frecuencia con dosis elevadas de opioides, aumento brusco de dosis (65,69), en pacientes que usan otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (70) o pacientes epilépticos, e **hiperalgesia y alodinia**, que son secundarias a la entrada masiva de calcio en el interior neuronal, con elevación del NO intracelular que lleva a un estado de hiperexcitabilidad (65,71,72).

Se han descrito distintos factores de riesgo que favorecen el desarrollo de este cuadro (65,73), como son las dosis altas de opioides, rápida escalada

de dosis, edad avanzada e insuficiencia renal.

Ante un síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides es importante hidratar al paciente para eliminar los metabolitos responsables, disminuir la dosis de opioides, considerando el uso de analgésicos coadyuvantes y bloqueos anestésicos regionales para mantener el control del dolor (74), cambiar la vía de administración del opioide, considerando la vía transdérmica e incluso epidural (74), realizar rotación de opioides, usando como opioides de elección aquellos que no presentan metabolitos significativos como oxycodona y fentanilo, aunque ya se han descrito casos de neurotoxicidad asociados al uso de fentanilo (75). En el caso de que la sedación fuera persistente se podrían utilizar psicoestimulantes como metilfenidato o pemolina (65), existiendo distintos estudios en los que el donepezilo puede ser beneficioso a corto plazo (54). Los neurolépticos serán usados en caso de delirio y alucinaciones, prefiriéndose los llamados neurolépticos atípicos como risperidona (76), quetiapina y olanzapina por su menor incidencia de efectos adversos. Actualmente existen pocos estudios para el manejo de las mioclonias y convulsiones, sugiriéndose intentar disminuir la dosis, rotar opioides o el uso de benzodiacepinas, baclofeno, ácido valproico (65) y dantroleno (77). La ketamina, como bloqueador de receptores NMDA (78,79) y la metadona, por presentar actividad como antagonista de receptores NMDA (80), pueden ser utilizados en el manejo de la hiperalgesia y alodinia.

2.7.2 Reacciones alérgicas a los opioides durante los procedimientos quirúrgicos.

La anafilaxia durante la anestesia general es un evento grave que puede llevar a la muerte del paciente (81,82,83).

En los últimos 30 años se han descrito en la literatura más de 15.000 casos de reacciones de hipersensibilidad inmune (responsables hasta del 60% de las reacciones de hipersensibilidad observadas en el perioperatorio) y no inmune, procedentes de publicaciones originadas en Australia (1 reacción de hipersensibilidad por cada 5.000 a 1 por 13.000 anestесias), Francia (1 por cada 4.600 anestесias), Nueva Zelanda (1 por cada 1.250 a 1 por 5.000 anestесias), Reino Unido (1 por cada 3.500 anestесias) (81,84,85,86,87), España y Noruega. La tasa de mortalidad se encuentra entre el 3% y 9% (81,82,83).

Las **características clínicas** de la anafilaxia durante la anestesia difieren de cierta manera de los que no están asociados a la misma, pudiendo ser indistinguible en relación a que tenga un mecanismo inmune o no inmune. Las reacciones mediadas por IgE suelen ser más graves: hasta un 23% son grado II (daño multivisceral moderado, con signos cutáneos mucosos, hipotensión, taquicardia e hiperactividad bronquial como tos, disnea) y hasta un 60% de grado III (daño multivisceral severo, con riesgo vital). Los signos

cutáneos son más frecuentes en las reacciones no mediadas por la IgE (93% frente al 63% de las reacciones no mediadas por IgE), mientras que el colapso cardiovascular y el broncoespasmo son más frecuentes en las reacciones dependientes de la IgE (88). Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia pueden aparecer en cualquier momento durante la anestesia, pero el 90% sobreviven en la inducción, el 16% en el transcurso de la anestesia y el 6.5% al final del procedimiento (89), de manera que la mayor parte de los casos están relacionados con los agentes intravenosos utilizados durante la inducción (30,31).

En relación a los **agentes responsables** de las reacciones de hipersensibilidad durante la cirugía y anestesia, existen diferencias entre los casos declarados en Europa y en Estados Unidos. En Europa, los bloqueantes neuromusculares son los agentes más frecuentemente implicados (50-70%), seguidos del látex (12-16.7%) y antibióticos, mientras que en Estados Unidos, los antibióticos ocupan el primer lugar seguido por los bloqueantes neuromusculares (81,82,83,84,85,86,87). Sin embargo, en un estudio danés, los opioides fueron los responsables más frecuentes (28.6%), seguido de los anestésicos locales (28.6%), clorhexidina (19.1%) y los antibióticos (14.34%) (92). En Noruega, los bloqueantes neuromusculares estaban mucho más implicados en las reacciones de hipersensibilidad que en Suecia (93,94,95), observándose que en Noruega se consumía con mucha frecuencia la folcodina, alcaloide similar a la morfina, utilizado como medicamento para la tos y que contiene un ión cuaternario que puede tener reactividad cruzada con los

bloqueantes neuromusculares (95,96). Dentro de los bloqueantes neuromusculares, el suxametonio y el rocuronio son los más frecuentemente implicados frente al pancuronio y cisatrurio que tienen la incidencia más baja (81,83,85,97,98). Entre un 15 y 50% de los casos de reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE frente a bloqueantes neuromusculares tienen lugar en el primer contacto, lo cual sugiere una posible reacción cruzada entre los bloqueantes neuromusculares y otras sustancias aparentemente sin relación, como la folcodina, cosméticos y desinfectantes (99,100). El látex, ocupa el segundo lugar como agente responsable en la mayoría de los estudios realizados, excepto en los niños sometidos a múltiples intervenciones, como en el caso de los niños con espina bífida, en los que es el primer agente (98). La frecuencia relativa de alergia al látex ha aumentado rápidamente, pasando del 0.5% antes de 1980 al 20% en el año 2002. Los antibióticos, en especial los β -lactámicos, representan entre el 12 y 15% de los casos de reacciones alérgicas comunicadas durante la cirugía y anestesia (97). La incidencia general de reacciones anafilácticas de los opioides en Francia es de un 2.4% (en un estudio epidemiológico sólo se han registrado doce casos en los 2 últimos años, estando nueve de ellos relacionados con la administración de morfina) (97), siendo la mayor incidencia para la morfina, que junto con la meperidina son aminas terciarias que producen liberación inespecífica de histamina dosis dependiente, aunque se han descrito casos de reacciones mediadas por IgE para estos opioides (101). El fentanilo es una fenilpiperidina que no produce liberación no inmunológica de histamina, habiendo muy pocos

casos de reacciones mediadas por IgE. Se han descrito casos de reacciones cruzadas entre los opioides de la misma familia, pero no entre aminas terciarias y fenilpiperidinas.

Con el fin de intentar reducir la incidencia de reacciones anafilácticas durante la anestesia, se han descrito una serie de **factores de riesgo**, que son importantes de identificar previamente (102): pacientes alérgicos a uno de los medicamentos que pueden ser administrados durante el procedimiento de la anestesia, pacientes que han presentado manifestaciones clínicas alérgicas en procedimientos anestésicos previos, niños con múltiples operaciones, especialmente con espina bífida debido a la alta frecuencia de sensibilización al látex (98) y aquellos pacientes con alergia al aguacate, kiwi, plátano, castaña y trigo, por la alta frecuencia de reactividad cruzada con el látex.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica en el intraoperatorio, deben ser estudiados con una **batería de pruebas**, algunas realizadas durante o inmediatamente después de la reacción y otras a las 4-6 semanas de que ésta haya ocurrido. El estudio inmediato comprende la determinación de los niveles de histamina, triptasa y la búsqueda de IgE específicas destinadas a identificar el agente. Las concentraciones de histamina son máximas casi inmediatamente después de la reacción con una vida media de 20 minutos, por lo que su determinación debe realizarse sólo en la primera hora posterior. Las concentraciones de triptasa son máximas después de 30 minutos de las primeras manifestaciones clínicas y tienen una vida media de 90 minutos, pudiéndose detectar niveles elevados hasta 6 horas

después de la reacción. En una serie reciente, la sensibilidad se estimó en 64%, la especificidad en 89.3% y el valor predictivo positivo en 92-95% (97). La búsqueda de IgE específicas puede efectuarse mediante estudios in vitro, debiéndose tomar la muestra en el momento de la reacción y hasta 6 meses transcurridos el episodio. Actualmente, con el método InmunoCAP se puede realizar la cuantificación de IgE específicas para rocuronio con una sensibilidad de más de 85% y una especificidad absoluta (103), mediante técnicas de radioinmunoensayo para morfina, fenoperidina y propofol y mediante técnica radioalergoabsorbente para el látex (104). El estudio a largo plazo que debemos realizar tras una reacción anafiláctica durante la anestesia incluye las pruebas cutáneas y la búsqueda de Ig E específicas, si no se determinaron en el estudio inmediato o si el resultado fue negativo. Las pruebas cutáneas deben realizarse 4 a 6 semanas después de la reacción y deben incluir el conjunto de medicamentos administrados antes de la reacción y el látex (105). La sensibilidad de las pruebas cutáneas a los bloqueantes neuromusculares es de 94% a 97% (124), siendo baja para los barbitúricos, opioides y benzodiazepinas. Existen otras técnicas con indicaciones limitadas. Así, el test de provocación está restringido a los anestésicos locales, las penicilinas y látex (106), la prueba de activación de basófilos se realizara cuando se estudian reacciones cruzadas entre bloqueantes neuromusculares (107) y el análisis flujo citométrico de los basófilos activados in vitro solamente en la anafilaxia por bloqueantes neuromusculares y reacciones cruzadas (108).

2.8 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS OPIODES

2.8.1 Interacciones con fármacos

Las acciones sedantes de los opioides se potencian con la administración de otros sedantes centrales como las benzodiazepinas, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos. Su efecto analgésico se puede potenciar con el uso de antidepresivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio.

Los opioides pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos. Los IMAO incrementan la toxicidad del tramadol y los fármacos que inhiben o inducen el metabolismo del citocromo P450 3A4 pueden modificar la farmacocinética y los efectos de la metadona. Así, las concentraciones de metadona pueden incrementarse con la administración de macrólidos, antifúngicos y benzodiazepinas, mientras que la rifampicina y fenitoína pueden reducirlas.

Existen preparados comerciales que combinan dosis fijas de opioides con otros fármacos, como la asociación de la codeína o tramadol con paracetamol o ácido acetilsalicílico para el tratamiento del dolor leve-moderado y la asociación de la morfina con el dextromertofano, ya que parece que el

efecto opioide se potencia y la tolerancia se reduce (38).

2.8.2 Opioides y cocaína

La combinación de agonistas opioides mu (morfina, heroína, metadona) y la cocaína produce mayores efectos subjetivos (bienestar, euforia) y cardiovasculares que cuando se administran por separado. Además, la cocaína puede antagonizar la sedación inducida por los opioides, y el opioide la excitación secundaria a la cocaína. Los efectos de la cocaína parecen ser mayores en los pacientes en tratamiento con metadona, por lo que esta combinación es frecuente en estas personas (109).

2.8.3 Opioides y anfetaminas

La anfetamina en combinación con morfina, puede reducir los efectos sedantes de la morfina e incrementan los efectos analgésicos del opioide. La combinación posee mayor potencial de abuso que las dos sustancias por separado (109).

2.8.4 Opioides y alcohol

La administración conjunta de alcohol y opioides aumenta los efectos sedantes de ambas sustancias y se incrementa la gravedad de la intoxicación aguda tras aumentar la depresión respiratoria del opioide (109).

2.8.5 Opioides y cannabis

Los opioides y los cannabinoides presentan tolerancia cruzada a los efectos sedantes, y su asociación da lugar a un aumento de la sedación. La combinación de morfina y tetrahidrocannabinol incrementa el efecto analgésico de la morfina (109).

2.8.6 Opioides y otros sedantes

La combinación de opioides con sedantes como los barbitúricos o las benzodiacepinas, origina un aumento desproporcionado de los efectos sedantes y depresión respiratoria, pudiendo afectar de forma importante al rendimiento psicomotor (109).

2.9 USO TERAPÉUTICO DE LOS OPIOIDES

Se sabe del empleo de extractos del opio, también conocido como jugo de la amapola o adormidera, desde hace más de 5.000 años, habiéndose utilizado sus propiedades analgésicas, antidiarreicas y su acción antitusígena. Su empleo médico se remonta al Antiguo Egipto, donde muchos jeroglíficos mencionan el jugo de la amapola y lo recomiendan como analgésico y calmante, tanto en pomadas como por vía oral y rectal. Uno de sus empleos reconocidos, según el papiro Ebers, es “evitar que los bebés griten fuerte”.

En tiempos del poeta griego Hesíodo (s. VII a.C.), la planta de la adormidera, era símbolo de la diosa de la fecundidad. Los griegos la cultivaban y utilizaban con fines lúdicos y medicinales: como analgésico, en forma de infusiones o con el opio en bruto para el dolor de muelas, como antidiarreico, fiebres y para hacer dormir a los niños.

Hipócrates es el que le da su nombre actual, que traduce *opós mekonos*: “jugo de adormidera” y lo recomienda como tratamiento para la histeria.

Los médicos árabes eran personas versadas en las aplicaciones del opio; los comerciantes árabes introdujeron el opio en Oriente, en donde se

empleaba principalmente para el control de las disenterías.

A partir de la Edad Media, los boticarios preparaban alcoholaturas, tinturas e hidrolaturas según destilaran las plantas con vapor de alcohol o con vapor de agua, utilizándose múltiples preparaciones de opio que generalmente se mezclaban con otros ingredientes, como azafrán, canela y vino.

Después del siglo XVI, el opio era ampliamente consumido en Europa y en el siglo XVIII ya se empiezan a observar las consecuencias nocivas de la administración crónica del opio, aunque también se produce un notable incremento de sus usos terapéuticos.

En 1806, Sertürner aisló por primera vez el principio activo del opio, dándole el nombre de morfina, tras el cual sobrevino pronto el aislamiento de otros alcaloides del opio, siendo en el año 1864 cuando por primera vez se administra morfina en el preoperatorio con la finalidad de prolongar la acción del cloroformo (110), y hasta mitad de 1950 los opioides fueron usados en el tratamiento de la ansiedad y depresión (111).

Con la finalidad de contar con agentes más seguros y eficaces, con menos efectos indeseables y reducir su potencial de adicción, los farmacólogos y los químicos han contribuido con el desarrollo de una nueva generación de analgésicos opioides, constituyendo actualmente la piedra angular de varias técnicas en anestesia y en clínica del dolor. La elección del opioide por el anestesiólogo va a depender de varios factores, como el momento en que se van a administrar el agente al paciente. En general, los de acción prolongada

se emplean comunmente para la medicación preanestésica en las intervenciones quirúrgicas, al producir analgesia y somnolencia, utilizándose con frecuencia en combinación con hipnóticos, sedantes y tranquilizantes, mientras que los opioides de acción corta se utilizan más en el área operatoria (49,112,113).

Los analgésicos opioides también se utilizan el periodo postoperatorio para el tratamiento del dolor y en las Unidades de Cuidados Intensivos para mantener la analgesia del paciente y la ventilación controlada, ya que la depresión de los reflejos de la tos aumenta la tolerancia al tubo endotraqueal y la depresión de la ventilación secundaria puede ser controlada por la ventilación mecánica.

Según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (Código ATC) instituido por la OMS y adoptado en Europa, los opioides se encuentran dentro del grupo N01A (anestésicos opioides como el fentanilo, alfentanilo, remifentanilo) y N02A (analgésicos opioides como la morfina, codeína, oxycodona) (114).

En la década de 1800 los opioides y la cocaína eran en su mayoría medicamentos no controlados estando vinculados a la delincuencia a principios del siglo XX. El uso recreativo del opio y sus derivados fue tipificado como delito en los EE.UU en 1914 según lo dispuesto en la Ley del Impuesto de Narcóticos de Harrison. Sin embargo, en el Reino Unido en 1926, en el informe del Comité Departamental de la morfina y adicción de la heroína, reafirmó el

control médico y estableció un sistema de control que se prolongó hasta la década de 1960, siendo posteriormente sustituido por la Ley de Sustancias Controladas de 1970.

En la tabla 5 se presentan las principales indicaciones terapéuticas de los opioides (115). Para cada cuadro clínico se debe seleccionar el fármaco más eficaz y la vía de administración más adecuada (38,39,53). La vía oral es de elección en el caso de dolor agudo leve-moderado o cuando el tratamiento debe prolongarse, como en el caso del dolor severo oncológico. La vía bucal, sublingual y transdérmica se utilizan sobre todo para el tratamiento del dolor crónico y la vía parenteral se usará en cuadros agudos graves, fundamentalmente en el dolor de intensidad severa (38,39,115,116).

Tabla 5: Principales indicaciones terapéuticas de los opioides

Indicación	Fármaco	Vía	Nombre comercial (país)
Analgésia, en el dolor moderado o severo persistente basal de enfermedades no oncológicas (artritis reumatoide) y oncológicas	Morfina Oximorfona Hidromorfona Oxycodona Fentanilo Levorfanol	Oral Spray nasal Parenteral Intratecal/ Epidural Rectal	- Astramorph ®(EEUU), Sevredol ®(España) - Opana ®(EEUU) - Dilaudid ®(EEUU), Jurnista ®(España) - Oxycontin ®(EEUU, España) - Durogesic ®, Actiq ®(EEUU, España) - Levorphanol (EEUU)
Inducción y mantenimiento de la anestesia y analgesia en postoperatorio inmediato	Fentanilo Alfentanilo Remifentanilo	Parenteral	- Fentanyl (EEUU), Fentanest ®(España) - Fenaxal ® (España) - Ultiva ® (EEUU), Remifentanilo (España)
Edema agudo de pulmón y disnea en enfermos terminales	Morfina Oximorfona		- Astramorph ®(EEUU), Morfina (España) - Opana ® (EEUU)
Tos	Codeína Dihidrocodeína	Oral	- Codeisan (España) - Paracodina (España)
Dependencia a opioides	Metadona Buprenorfina Naltrexona	Oral Sublingual Oral	- Methadone ®(EEUU), Metadona (España) - Butrans ®(EEUU), Buprenorfina (España) - Revia ®(EEUU), Antaxone ®(España)
Intoxicación aguda opioides	Naloxona	Parenteral	- Naloxone (EEUU), Naloxona (España)
Tratamiento del alcoholismo	Naltrexona		- Revia ®(EEUU), Antaxone ®(España)

2.10 CONSECUENCIAS CLINICAS DEL CONSUMO DE OPIOIDES

El uso crónico de opioides puede dar lugar a problemas de abuso, tolerancia, adicción, síndrome de abstinencia al interrumpir o disminuir de forma brusca su consumo e intoxicación aguda en caso de sobredosis.

2.10.1 Abuso de opioides

La prescripción de opioides con fines terapéuticos ha experimentado un gran aumento en la última década y su abuso se ha convertido en un importante problema con una prevalencia creciente (117), siendo la oxicodona y la hidrocodona los opioides prescritos por profesionales sanitarios que con mayor frecuencia se usaron con fines no terapéuticos (118). Diferentes estudios han demostrado que el abuso de opioides prescritos por facultativos y que son utilizados con fines no terapéuticos son más frecuentes en pacientes que refieren dolor (119, 120), con tratamiento psiquiátrico adyuvante (119) y con una gran estabilidad social (121).

Según el DSM-IV-TR se define el abuso de opioides como aquel que origina un patrón desadaptativo junto con uno ó más de los siguientes criterios en los últimos 12 meses:

- a) Consumo recurrente con incumplimiento de obligaciones.
- b) Consumo en situaciones en las que hacerlo es peligroso
- c) Presencia de problemas legales.
- d) Consumo a pesar de presentar problemas sociales/interpersonales.

2.10.2 Tolerancia farmacológica

La tolerancia farmacológica conlleva un aumento de dosis o una administración de opioides a intervalos menores debido a una disminución en la magnitud de la respuesta o a un acortamiento en la duración de la acción.

En relación al mecanismo de la tolerancia, se postulan distintas teorías. Una de las más aceptadas es la de la regulación por incremento del AMP-cíclico (AMPc up-regulation) (122), basada en la disminución de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteína cinasa A (PKA) que originan los opioides, pero también hay teorías que consideran que la administración repetida de opioides produce una desensibilización de los receptores o una disminución de la densidad de los mismos en la membrana (42).

La tolerancia se desarrolla con relativa rapidez para las acciones depresoras, como la sedación y analgesia, pero es mínima a nivel gastrointestinal y miosis.

2.10.3 Adicción a opioides

La adicción a opioides o adicción se define como el uso continuado de opioides a pesar de la aparición de importantes problemas inducidos por ellos. Estos problemas pueden ser cognitivos, conductuales o fisiológicos (123). En la aparición y desarrollo de la adicción de los opioides se han implicado factores genéticos y ambientales, así como los efectos sobre el sistema nervioso central de la propia sustancia.

El DSM-IV-TR define la dependencia de opioides cuando existen 3 ó más de los siguientes criterios en los últimos 12 meses:

- a) Tolerancia
- b) Abstinencia
- c) Consumo de más cantidad o periodo más largo
- d) Deseos o esfuerzos por controlar o reducir el consumo
- e) Empleo de mucho tiempo en actividades relacionadas con el consumo
- f) Reducción de actividades
- g) Consumo, a pesar de tener conciencia de problemas relacionados con el mismo.

2.10.3.1 Neurobiología de la adicción a opioides

El sustrato neurobiológico común a todas las adicciones es una alteración en los circuitos de la recompensa (124). La capacidad de desarrollar

adicción a los opioides está en relación con su capacidad de interactuar con el sistema opioide endógeno y endocannabinoide, que al actuar sobre los centros de la recompensa produce una sensación de euforia que puede llevar en un principio a un consumo frecuente y regular de opioides y posteriormente a la aparición de fenómenos de tolerancia y síndrome de abstinencia.

En la adicción a opioides, la euforia actúa como refuerzo positivo al aumentar la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico (125), y el síndrome de abstinencia lo hace como refuerzo negativo al originar una hiperactividad noradrenérgica en el locus ceruleus (126).

2.10.4 Síndrome de abstinencia a opioides

Los criterios diagnósticos de la abstinencia a opioides, según el DSM-IV-TR son:

- a) Alguno de las siguientes circunstancias:
 - 1. interrupción (o disminución) de un consumo abundante y prolongado (varias semanas o más) de opioides.
 - 2. administración de un antagonista opioide después de un periodo de consumo de opioides
- b) Tres o más de los siguientes signos y síntomas, que aparecen de pocos minutos a varios días después de la interrupción o disminución del consumo prolongado y abundante ó tras la

administración de un antagonista opiode.

1. humor disfórico
2. náuseas ó vómitos
3. dolores musculares
4. lagrimeo ó rinorrea
5. dilatación pupilar, piloerección o sudoración
6. diarrea
7. bostezos
8. fiebre
9. insomnio

c) Los síntomas anteriores provocan malestar clínicamente significativo o deterioro de la actividad social, laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

d) Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

La severidad del síndrome de abstinencia depende de la dosis y vía de administración, pero sobre todo del tipo de opiode y de la frecuencia de uso. En el caso de los agonistas de semivida de eliminación corta, aparece rápidamente, con un máximo a las 24-72 horas, y se resuelve espontáneamente en algo más de una semana, mientras que con la metadona y buprenorfina, que son agonistas de semivida más prolongada, la abstinencia es menos intensa y comienza más tardíamente.

Los síntomas y signos de la abstinencia a opioides ocurre en distintos estadios dependiendo del tiempo transcurrido desde la última dosis (Tabla 6), y puede atenuarse con la administración a corto plazo de agonistas de los receptores α_2 , como la clonidina, pero la piedra angular en el tratamiento del síndrome de abstinencia es la metadona, ya que alivia el deseo de los opioides y los síntomas de abstinencia y puede bloquear los efectos eufóricos de los opioides (38,39,43).

Tabla 6: Estadios del síndrome de abstinencia a opioides.

ESTADIOS	MANIFESTACIONES CLINICAS
Estadio I: hasta 8 horas	Deseo intenso de opioide (craving), ansiedad
Estadio II: 8-24 horas	Insomnio, inquietud, ansiedad, bostezos, calambres, lagrimeo, rinorrea, diaforesis, midriasis
Estadio III: hasta 36 horas	Vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, espasmos musculares, temblor, taquicardia, piloerección, hipertensión

2.10.5 Intoxicación aguda por opioides

La intoxicación o sobredosificación por opioides produce un cuadro típico de estupor o coma, acompañado de depresión respiratoria, miosis intensa o puntiforme (tríada clásica) y disminución del peristaltismo intestinal. Habitualmente se observa una disminución de la frecuencia respiratoria o bradipnea, siendo una frecuencia respiratoria menor de 12 respiraciones por minuto, el mejor parámetro indicativo de intoxicación por opioides (127), y la hipotensión leve, secundaria a la liberación de histamina, también puede estar presente (128). En caso de intoxicación por propoxifeno puede ocurrir

prolongación del intervalo QRS, que se corrige tras la administración de bicarbonato de sodio (129), y en la sobredosificación por metadona podemos observar prolongación del intervalo QTc y torsades de pointes, siendo este fenómeno más frecuente en pacientes que toman altas dosis diarias de metadona (130). Además, hay que tener en cuenta, que un examen ocular normal no excluye la intoxicación por opiáceos, y así en el caso de la meperidina y propoxifeno, las pupilas pueden ser normales (131).

En la tabla 7, se recogen los criterios diagnósticos de la intoxicación por opiáceos según el DSM-IV-TR.

Tabla 7: Criterios diagnósticos de intoxicación por opiáceos del DSM-IV-TR

<p>A. Consumo reciente de un opiáceo.</p> <p>B. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p.ej., euforia inicial seguida de apatía, disforia, agitación o inhibición psicomotoras, alteración de la capacidad de juicio o deterioro social o laboral) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos.</p> <p>C. Miosis (o midriasis por anoxia en la intoxicación grave) y uno (ó más) de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos:</p> <ul style="list-style-type: none">• somnolencia ó coma• lenguaje farfullante• deterioro de la atención ó de la memoria <p>D. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.</p>
--

Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría.

El objetivo del tratamiento de la intoxicación aguda es la recuperación de la respiración espontánea, siendo la naloxona (antagonista opiáceo) por vía parenteral el fármaco de elección, excepto en el caso de intoxicación por buprenorfina, en la que es poco eficaz.

2.11 SITUACIÓN ACTUAL DEL CONSUMO DE OPIOIDES

El uso de *Papaver somniferum* tanto con finalidad psicótropa como medicinal es muy antiguo (132). El cannabis, es con mucho, la droga ilícita más consumida, seguida de los estimulantes de tipo anfetamínico, opioides (incluido el opio, la heroína y los opioides de venta con receta) y cocaína.

2.11.1 Situación Internacional

La *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)* estima que entre 149 y 272 millones de personas de todo el mundo, consumieron sustancias ilícitas como mínimo un vez en el año 2009, lo que significa que entre un 3.3% y un 6.1% de la población mundial entre 15 y 64 años de edad las han probado.

En relación al consumo mundial de opioides, ha permanecido estable en 2009, y se estima que entre 12 y 21 millones de personas en todo el mundo los han consumido. En los últimos años se ha producido un importante aumento en el consumo con fines no médicos de varios opioides de venta con receta (133). Así en Australia, Canadá, Europa y los Estados Unidos se ha producido un aumento del consumo ilegal de opioides distintos a la heroína, usándose la

mayor parte de estas sustancias en la práctica médica como analgésicos (morfina, fentanilo, codeína, oxycodona, hidrocodona) ó como fármacos de sustitución en el tratamiento de la dependencia de la heroína (metadona, buprenorfina) (134).

En la Unión Europea, según el Informe Anual del Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías de 2011, la prevalencia media del consumo frecuente de opioides durante el periodo 2004-2009 permanece relativamente estable. En 2009 la prevalencia media varía entre 3.6 y 4.4 casos por cada 1.000 habitantes de la población adulta de 15 a 64 años, lo que supone 1.3 millones de consumidores, siendo Irlanda, Italia, España, Luxemburgo y Malta los países con las estimaciones documentadas más elevadas de consumo, mientras que las más bajas corresponden a la República Checa, Países Bajos, Polonia, Eslovaquia y Finlandia. Estas cifras de la Unión Europea son ligeramente menores que en Australia (6.3 casos por cada 1.000 habitantes), Estados Unidos (5.8 casos por cada 1.000 habitantes) y Canadá (5.0 casos por cada 1.000 habitantes), y considerablemente menor que en Rusia (16 casos por 1.000 habitantes). Las mismas encuestas revelan que el 51% (216.000 casos) de los que declararon haber comenzado un tratamiento especializado por consumo de drogas en 2009, mencionan los opioides como sustancia de consumo principal, el 47% refiere haber consumido la droga por primera vez antes de los 20 años y hasta un 88% antes de los 30 años (135).

En relación a la **producción** mundial de opio, Afganistán es el principal productor de opio ilegal, seguido de Myanmar (Birmania). Se estima que dicha producción ha disminuido tras el máximo alcanzado en 2007 debido a una drástica reducción en la producción de opio en Afganistán secundaria a una infección fúngica que afectó a los campos de opio (28).

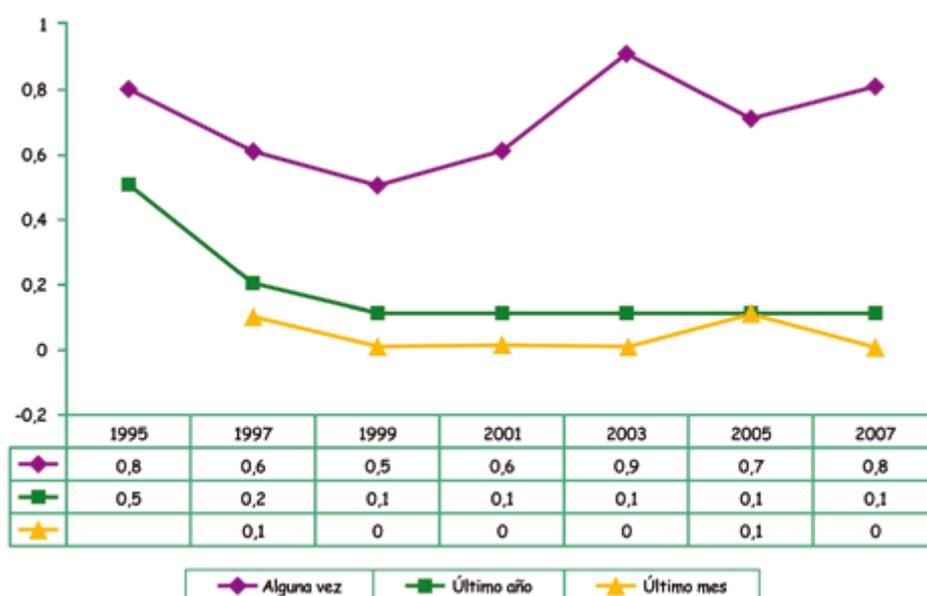
2.11.2 Situación Nacional

El informe de la Administración de Salud Mental y Abuso de Sustancias (SAMHSA) 2009, estima un aumento del consumo ilegal de opioides distintos a la heroína a nivel internacional (134), si bien en España disponemos fundamentalmente de datos en referencia al consumo de heroína. La prevalencia de consumo de heroína en el año 2007/2008 fue de 0,1% (136). El consumo de heroína, al igual que ocurre con el resto de drogas ilegales, está bastante más extendido en hombres que en mujeres (137). Respecto a la edad de inicio, exceptuando los hipnóticos, la heroína es la sustancia que muestra una mayor edad de inicio de todo el resto de sustancias legales e ilegales estudiadas (21,7 años).

Por lo que respecta a las tendencias temporales del consumo, en el caso de la heroína se aprecia una tendencia al descenso de la experimentación

(indicador de consumo alguna vez en la vida) con esta sustancia hasta 1999 y a partir de este año, una tendencia a la estabilización o al ascenso (pasando de una prevalencia de consumo de 0,7% en 2005 a 0,8% en 2007 (Figura 12) (137).

Figura 12. Evolucion de las prevalencias de consumo de heroína en la poblacion de 15 a 64 anos (porcentajes). EDADES 2007.



Fuente: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas. EDADES 2007.

El policonsumo de otras sustancias psicoactivas es un rasgo muy característico de los consumidores de heroína como sustancia principal. Así, en el grupo de 15 a 64 años de edad, de los que han consumido heroína en los

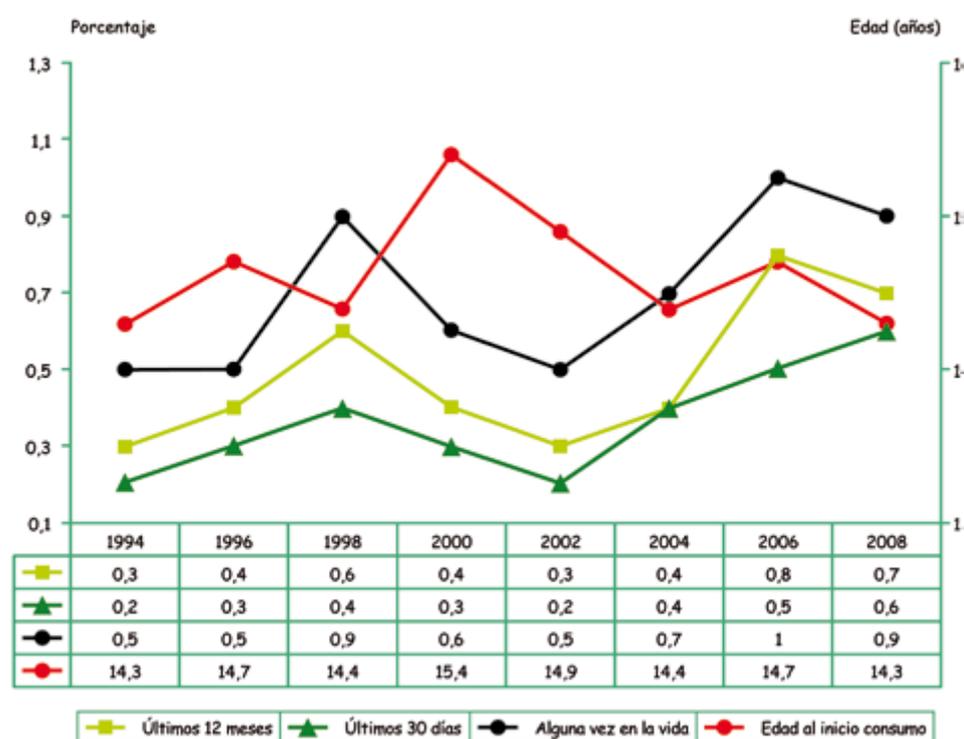
últimos 12 meses, el 77,3% consumieron alcohol, el 65,2% consumieron tabaco, el 68,4% consumieron cannabis, el 64% consumieron cocaína, el 39,9% consumieron éxtasis y el 28,9% consumieron anfetaminas (137).

En relación a la percepción de disponibilidad de la droga, en general, la población española de 15 a 64 años percibe que es bastante fácil acceder a las drogas de comercio ilegal. En 2007, más del 39% de la población encuestada (EDADES) consideraba que era fácil o relativamente fácil conseguir cualquiera de las principales drogas de comercio ilegal (heroína, cocaína, éxtasis, alucinógenos o cannabis) en un plazo de 24 horas. No obstante, entre las mencionadas anteriormente, es para la heroína para la que los encuestados manifestaban percibir una menor accesibilidad (136). Entre 2005 y 2007 se ha producido un cambio de tendencia y desciende de forma importante la disponibilidad percibida de las cinco sustancias consideradas, correspondiendo los mayores descensos al cannabis (-6,6 puntos) y los menores a la heroína (-3,9 puntos) (137).

Según los datos de la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) del año 2008, la heroína es la droga menos consumida por los estudiantes de 14 a 18 años. En 2008 un 0,9% de estos estudiantes había consumido heroína alguna vez en la vida, un 0,7% en los últimos 12 meses y un 0,6 % en el último mes. Se observa un descenso en la prevalencia de consumo experimental y en los últimos 12

meses; sin embargo, se ha incrementado la prevalencia de consumo en los últimos 30 días (Figura 13).

Figura 13: Prevalencia de consumo de heroína (porcentajes) y edad media al inicio del consumo entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años. España, 1994-2008.

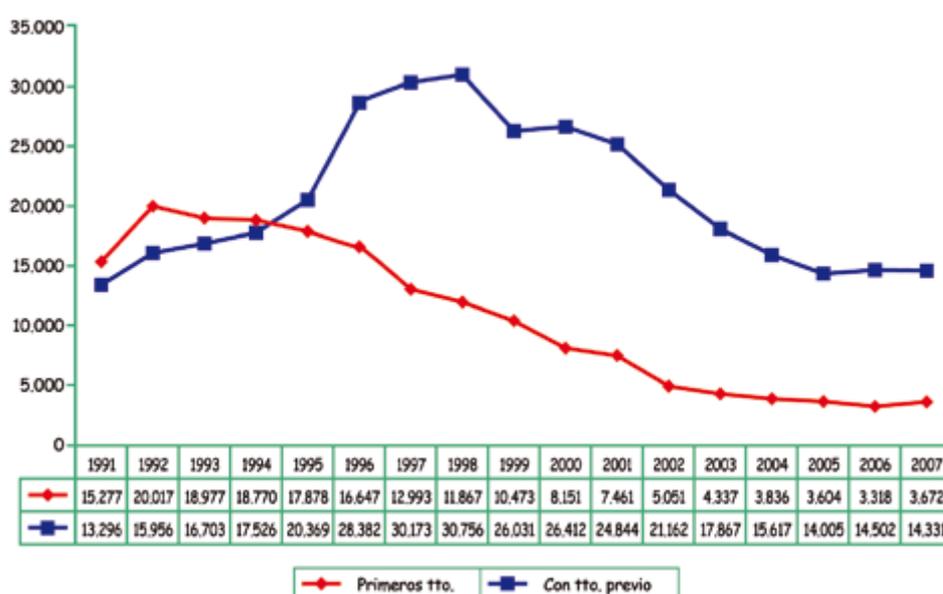


FUENTE: DGPNSD. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES). 1994-2008

La heroína dejó de ser en 2005, por primera vez, la droga que motivaba un mayor número de admisiones a tratamiento para ceder este puesto a la cocaína. Las admisiones a tratamiento por heroína han descendido de forma

importante en los últimos años, debido sobre todo a la caída de los admitidos a tratamiento por primera vez en la vida a partir de 1992 (137) (Figura 14).

Figura 14: Evolución del número de tratados por abuso o dependencia de heroína en España, 1991-2007



Fuente: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Indicador tratamiento.

La proporción de muertes en que se detectan exclusivamente opiáceos ha disminuido de forma acentuada, seguramente por el aumento de la tendencia al policonsumo, que hace que sea más frecuente hallar opiáceos junto a otras sustancias que opiáceos de forma aislada. Así, el porcentaje de

muertes en las que se detectan opiáceos exclusivamente ha pasado del 46% en el año 1983 al 20,2% en 1986 y al 7,8% en 2007 (137).

2.12 SITUACIÓN ACTUAL DEL CONSUMO DE OTRAS DROGAS

Los informes del Plan Nacional sobre Drogas (PND) en los últimos años, subrayan importantes cambios en los patrones de consumo de los opioides, y especialmente de la heroína. Si en 1985, la heroína motivaba prácticamente la totalidad de las demandas y admisiones a tratamiento, en el año 2008 era la causa de sólo el 39.3%, habiendo sido sustituida por la cocaína como sustancia responsable del mayor número de demandas después del cannabis.

2.12.1. Cannabis

El cannabis sigue siendo, con mucho, la sustancia ilícita más producida y consumida del mundo. En 2009 entre el 2,8% y el 4,5% de la población mundial de entre 15 y 64 años de edad, es decir, entre 125 y 203 millones de personas, habían consumido cannabis al menos una vez durante el año anterior. La cifra es similar a los cálculos del año pasado. El tipo más consumido, producido e incautado es la hierba de cannabis. En los últimos diez años, expertos de un número cada vez mayor de países han comunicado una estabilización en la tendencia del consumo de cannabis. A pesar de ello, corresponde al consumo

de cannabis la mayor parte de las demandas de tratamiento en África y Oceanía.

Estudios recientes han demostrado que la exposición intensa (consumo regular durante mucho tiempo y con dosis altas) a los productos de cannabis de alta potencia puede aumentar el riesgo de sufrir trastornos psicóticos. Al parecer, el promedio de concentración de la principal sustancia psicoactiva de los productos de cannabis, el THC, es mayor que hace diez o quince años, aunque los datos correspondientes a los últimos cinco años muestran una tendencia estable en algunos países (138).

.

2.12.2. Cocaína

En 2009 la prevalencia anual del consumo de cocaína, según los cálculos, se situó entre el 0,3% y el 0,5% de la población mundial de entre 15 y 64 años de edad, es decir, consumieron cocaína entre 14,2 y 20,5 millones de personas de esas edades, estando el consumo estable.

A pesar de los descensos considerables de los últimos años, el mayor mercado de la cocaína siguen siendo los Estados Unidos, con un consumo calculado de 157 toneladas, es decir, el 36% del consumo mundial, y el segundo mercado de cocaína es Europa, sobre todo Europa occidental y central, donde se ha duplicado el consumo de cocaína en la última década (138).

2.12.3. Estimulantes del tipo anfetamínico

El consumo de estimulantes de tipo anfetamínico en todo el mundo permaneció fundamentalmente estable en 2009. Los estimulantes de tipo anfetamínico pueden dividirse en dos categorías principales: el grupo de las anfetaminas (principalmente anfetamina y metanfetamina) y el grupo del éxtasis (MDMA y sus análogos).

La UNODC calcula que la prevalencia anual de las sustancias del grupo de las anfetaminas se situó entre el 0,3% y el 1,3% en 2009, es decir, entre 14 y 57 millones de personas de entre 15 y 64 años de edad habían consumido esas sustancias como mínimo una vez durante el año anterior. Respecto al grupo del éxtasis, la prevalencia anual mundial se situó, según los cálculos, entre el 0,2% y el 0,6% de la población de entre 15 y 64 años de edad, lo que equivale a entre 11 y 28 millones de consumidores en el año anterior. La sustancia más consumida varía entre las diversas regiones, y también dentro de ellas, de manera que en África, América y Asia predominan las del grupo de las anfetaminas, mientras que en Europa y Oceanía son mayores las tasas de prevalencia de las sustancias del grupo del éxtasis. En América del Norte los dos grupos se consumen casi por igual. En conjunto, los expertos que comunicaron su evaluación del consumo de estimulantes de tipo anfetamínico en sus respectivos países percibieron que el consumo de sustancias del grupo de las anfetaminas fue estable o aumentó, mientras que

en la gran mayoría de casos el consumo de las sustancias del grupo del éxtasis permaneció estable.

En relación a la fabricación, la metanfetamina es el estimulante de tipo anfetamínico más fabricado en todo el mundo (138).

2.12.4. Policonsumo de drogas

En realidad el consumo de las drogas psicoactivas ilegales se concentra en un subgrupo de personas que a menudo han consumido varias drogas en un período dado. En la tabla 15 se muestra la proporción de consumidores anuales de cannabis, cocaína, éxtasis o heroína que han consumido otras drogas en el mismo periodo (136).

Consumir cocaína es una conducta casi universal entre los consumidores de heroína. Un estudio realizado en 2001-2003 en las ciudades de Madrid, Barcelona y Sevilla sobre consumidores regulares de heroína de 30 años o menos, Proyecto Itinere (139), mostró que prácticamente todos los participantes (94,8%-99,0%) habían consumido cocaína en alguna de sus formas durante los 12 meses previos al estudio.

Tabla 15. Consumidores de otras drogas entre las personas de 15-64 años que han consumido cannabis, cocaína, éxtasis o heroína en los últimos 12 meses (%). España, 2007/08.

	Consumidores de cannabis	Consumidores de cocaína	Consumidores de éxtasis	Consumidores de heroína
Alcohol	93,9	96,3	98	77,3
Tabaco	81	84,4	85,8	65,2
Cannabis	100	81,1	88,7	68,4
Cocaína	25,1	100	75,2	64
Éxtasis	10,2	28,1	100	39,9
Anfetaminas	7,5	20,9	41,6	28,9
Alucinógenos	5,6	13,5	26,6	18,5
Heroína	0,7	2,1	3,4	100
Inhalables	1,5	3,8	8,6	14,3
Tranquilizantes	8,6	14,4	17,2	39,2
Somníferos	4,5	9,4	8,8	28,8

Fuente: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas (DGPNSD).
Informe de la Encuesta Domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (edades) 2007.

2.13 URGENCIAS Y MORTALIDAD ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS

La cocaína es la sustancia que se menciona, desde 1999, con mayor frecuencia en las urgencias hospitalarias por reacción aguda a sustancias psicoactivas ilegales (140).

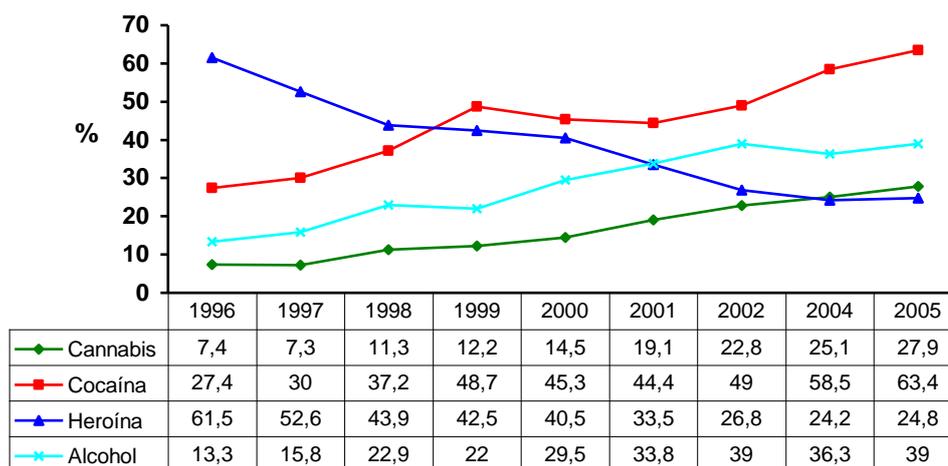
2.13.1 Urgencias asociadas al consumo de drogas

Según el Observatorio Español sobre drogas (OED), en su informe de 2007 señala que en 2005 se recogieron 10.360 episodios de urgencias en personas que habían realizado consumo no terapéutico de drogas psicoactivas. Las sustancias cuyo consumo se mencionó más frecuentemente en la historia clínica fueron cocaína (63,4% de los episodios), alcohol (39,0%), cannabis (27,9%), heroína (24,8%), hipnosedantes (24,6%), y otros opioides sin especificar (13,6%) (141).

Con respecto a los años anteriores, se observa que entre 1996 y 2005 se produjo una disminución importante de la proporción de menciones de heroína. Por lo que respecta a la proporción de menciones de cocaína, desde

2001 se observa una tendencia importante al aumento. A partir de 1999 la heroína ha dejado paso a la cocaína como la droga más frecuentemente mencionada en urgencias. En los últimos años se han producido también otros cambios en la mención de drogas en las urgencias directamente relacionadas con drogas. Por ejemplo, ha aumentado considerablemente la mención de cannabis pasando de 7,4% en 1996 a 27,9% en 2005, y la de alcohol, pasando de 13,3% en 1996 a 39,0% en 2005, aunque en ese último caso la proporción parece estabilizada a partir de 2002 (Figura 16) (142).

Figura 16: Evolución de la proporción de urgencias por reacción aguda tras el consumo de sustancias psicoactivas con mención de heroína, cocaína (%). España, 1996-2005.



Fuente: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OEDT). Indicador urgencias.

2.13.2 Mortalidad asociada al consumo de drogas

Las muertes inducidas por drogas aumentaron notablemente en Europa durante el decenio de 1980 y principios del 1990, coincidiendo con el incremento del consumo de heroína y del consumo por vía parenteral de esta droga, y posteriormente se mantuvieron a niveles elevados. Entre 2000 y 2003, la mayoría de los Estados miembros de la UE notificó una disminución del número de muertes, seguida de un aumento entre 2003 y 2006 (142).

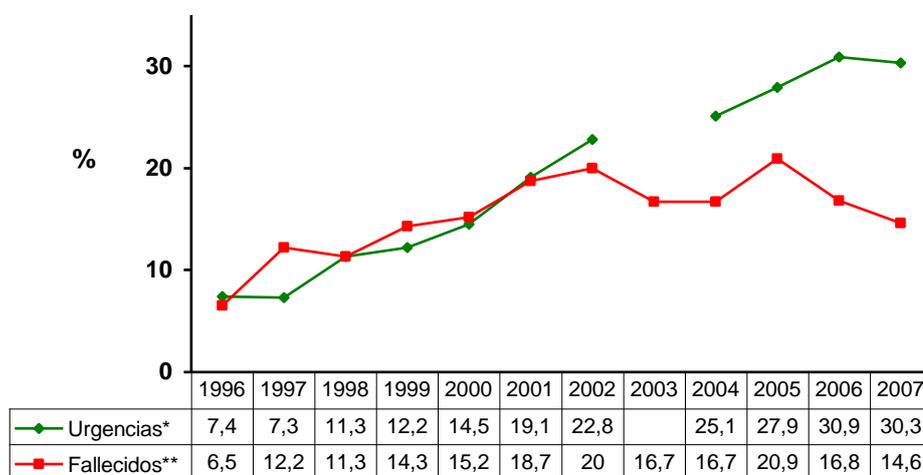
Según los informes de los Estados miembros de la Unión Europea, durante el período 1990-2005 se produjeron entre 6 500 y 8 500 muertes anuales inducidas por drogas, sumando en total alrededor de 130 000 muertes. Estas cifras deberían considerarse una estimación a la baja (142).

La considerable mortalidad asociada al consumo de opioides, en particular, queda reflejada en un estudio internacional subvencionado por el OEDT, que detectó que, en siete áreas urbanas europeas, de un 10% a un 23% de la mortalidad entre personas de entre 15 y 49 años podía atribuirse al consumo de opioides (143).

Según señala el Observatorio Español sobre drogas (OED) en su informe de 2007 (141), en 2003, 2004 y 2005 en la mayor parte de los fallecidos se encontraron varias drogas, predominando los opioides y la cocaína. De hecho, entre los casos con análisis toxicológico disponibles en

2005 un 78,2% fueron positivos a opioides, 69,2% a cocaína, un 53% a benzodiacepinas, un 33% a alcohol, y un 20,9% a cannabis. El resto de las drogas tuvieron una presencia inferior al 5% (Figura 17).

Figura 17: Evolución de la proporción de muertes por reacción aguda a sustancias psicoactivas en cuyos análisis toxicológicos se detecta cada droga (%). España*, 1983-2005.



Se incluyen los datos de todas las áreas geográficas monitorizadas por el indicador.
Fuente: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Indicador mortalidad, 2007.

Al contrario de lo que sucede con los opioides, la proporción de fallecidos por reacción aguda a drogas en que se encuentran cocaína o sus metabolitos ha aumentado considerablemente desde 1983, especialmente a partir de 1996. Se ha pasado de 0,6% en el período 1983-1989 a 3,2% en 2001 y 6,8% en 2005 (141).

2.14 SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA A LA HEROÍNA

Poco se ha hablado de la posible sensibilización alérgica a drogas, al considerar que las reacciones a las mismas se deberían a causas tóxicas y la hipersensibilidad alérgica a causas inmunológicas, entendiendo ambas causas como excluyentes. Sin embargo, es posible que ambos mecanismos no sean independientes, sino que estén relacionados y que el organismo realmente responda con un mecanismo tóxico-inmunológico.

¿Puede ser la heroína un alérgeno?

La adicción a drogas como la heroína y el asma son importantes problemas sociales (144). 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 (145). Sin embargo, se siguieron publicando casos de asma y anafilaxia en consumidores de esta droga (146,147). Todos los casos descritos tenían en común hallazgos clínicos de asma de aparición súbita, graves 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 (148). 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 (149).

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 (150,151). 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 (Figura 18). 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 (Figura 19). 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 (152,153), siendo muy similar en estructura química a la codeína (Figuras 20 y 21).

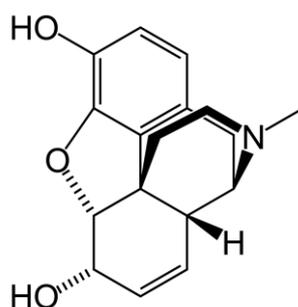


Figura 18: Morfina

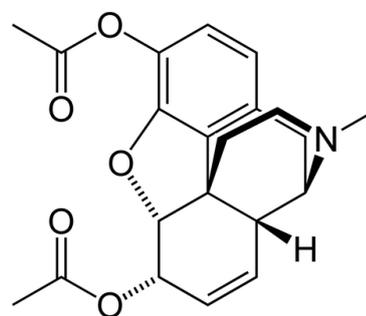


Figura 19: Heroína

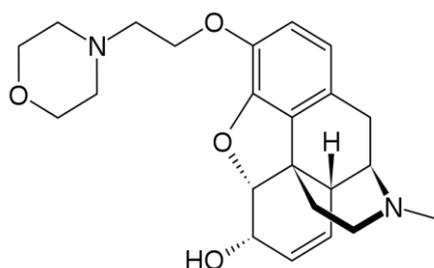


Figura 20: Pholcodina

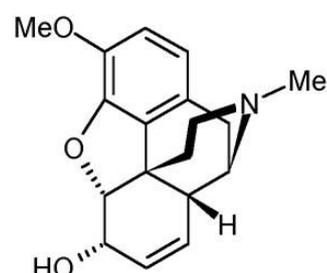


Figura 21: Codeína



3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo que planteamos es 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.



4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a heroína en población consumidora y alérgica e intentar encontrar los epítomos responsables de esta hipersensibilidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

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 (pruebas alérgicas) que permitan descubrir una dependencia, aún en momentos de no consumo.
4. Prevenir anafilaxias y eventos adversos por morfínicos 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.



5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

5.1 JUSTIFICACIÓN

La justificación del trabajo es lograr nuevos métodos que permitan el diagnóstico de la hipersensibilidad a 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 *opioides*.

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.

En nuestros estudios previos en drogodependientes, no teníamos posibilidad de medir IgE específica a morfina y utilizamos como fuente de alérgenos semillas de adormidera (3), 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.

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 electivo es el primer punto de este Plan (15).

Si se demostrara alergia a drogas, se abrirán 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, sencillo, sensible y objetivo, tendría 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 mucho tiempo después del consumo.
3. **Repercusión terapéutica:** No sólo evitando desenlaces fatales por anafilaxia, en drogodependientes y personas con riesgo intraoperatorio, sino intentando inmunoterapia específica, que ha resultado altamente eficaz con alérgenos que son tóxicos como el veneno de himenópteros.



6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación fundamental para la consecución de nuestros objetivos radica en que estamos trabajando con sustancias ilegales o sometidas a la normativa legal de estupefacientes. Hasta hoy, el Código Penal español prohíbe la venta de *cannabis* 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) (154), señala que tendrán la consideración de artículos o géneros prohibidos los estupefacientes incluidos en la 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.

A todos los pacientes, antes de incluirles, se les ha explicado detalladamente el estudio y una vez aceptada la participación, se ha solicitado un consentimiento informado.

El estudio ha sido evaluado y aceptado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Otras limitaciones han sido las características de los pacientes que vamos a incluir y en la sobrecarga asistencial de los médicos implicados en el proyecto. Los enfermos que acuden a los Centros de Tratamiento suelen seguir protocolos de deshabituación con metadona y son atendidos también por otros problemas (prostitución, infecciones de transmisión sexual, hepatitis, SIDA). Hemos realizado experiencias piloto con estos pacientes y se muestran muy receptivos de cualquier intervención positiva por su salud. Son colaboradores, comprenden bien el proyecto, pero el estado de drogadicción en el que recaen les hace tener poca confianza, olvidando citas y requerimiento terapéuticos. En experiencia piloto estos enfermos se han comportado de una manera receptiva y colaboradora, y agradecen mucho cualquier iniciativa de atención sanitaria, lo que les hace merecedores de cualquier esfuerzo de investigación aplicable a su curación.

Por las características de estos enfermos, rara vez son remitidos a consultas externas de Alergología. Los efectos adversos observados tras el consumo de drogas, son muy pocas veces constatados por el paciente, al estar bajo los efectos de las mismas. Hemos escuchado testimonios de sus parejas, acompañantes o cuidadores, que nos hacen pensar en que muchas de estas reacciones, hasta los cuadros fatales atribuidos a sobredosis, podrían ser síntomas de alergia e incluso shock anafilácticos.

El trabajo con estos enfermos debe de realizarse en los Centros de

tratamiento porque en la Sección de Alergia se atienden a niños, pacientes tuberculosos y otras inmunodeficiencias de la infancia. Es poco seguro que los pacientes drogodependientes, también inmunodeprimidos, convivan en la misma sala de espera. Se tuvo que montar un punto de extracciones en el Centro de tratamiento de drogodependientes y se montó la infraestructura necesaria para el manejo seguro de las muestra serológicas obtenidas.

La seguridad asistencial se considera un componente clave de la calidad asistencial y es una de las líneas estratégicas dentro de la Política de Calidad de la Gerencia Regional de Salud (GRS). Hemos aplicado los criterios de la normativa CONSORT y de CALIDAD del Hospital Universitario Río Hortega, 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-tecnológica, primando siempre al factor humano.



7. PACIENTES Y MÉTODOS

7. PACIENTES Y MÉTODOS

7.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la consecución de los objetivos, se procedió a realizar una búsqueda eficiente de la bibliografía publicada hasta la fecha mediante filtros metodológicos (Thompson Reuters web of Science, 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 Universitario Río Hortega, 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-tecnológica, 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 intentó lograr una máxima homogeneidad metodológica, control de calidad y cumplimiento de normas éticas y legales.

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 cumplieran criterios similares de severidad clínica de su asma. Se define 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 de 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.
- c) Provocación específica positiva.

El asma por pólenes de gramíneas fue 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. Intentamos

aumentar la validez disminuyendo los sesgos. Establecimos un intervalo de confianza del 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 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 Centro de tratamiento para realizar las pruebas “in situ”. Una vez aceptaron participar en el estudio (consentimiento informado, Anexo 1) se les realizó encuesta clínico epidemiológica (Anexo 2) 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, asistencia a urgencias 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 había 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 también 20 muestras de sangre de cordón de niños prematuros en los que una posible exposición al tabaco, opiáceos o drogas queda descartada al permanecer desde su nacimiento en incubadora.

El protocolo fue evaluado y admitido por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a heroína en 166 pacientes y 200 controles distribuidos en 7 grupos de pacientes y controles que se especifican en la tabla 8.

Tabla 8: Grupo de pacientes incluidos en el estudio

GRUPO DE PACIENTES	Número pacientes
Consumidores habituales de heroína	50
Alérgicos a tabaco	25
Pacientes con anafilaxia por morfínicos	25
Alérgicos a codeína	16
Alérgicos a pólenes de gramíneas	40
Alérgicos (anafilaxia) a penicilina	10
Controles población sana de Hemodonación	200
TOTAL	366

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se está realizando una investigación de alergia a estupefacientes y le rogamos responda la encuesta que se incluye.

Se le pide consentimiento para realizar en una **muestra de suero** determinación de anticuerpos (IgE específica) a estupefacientes (*cannabis*, cocaína, opio) y otros alérgenos (pólenes, vegetales) que podrían condicionar una respuesta adversa de tipo alérgico tras su consumo.

En el caso de poseer anticuerpos positivos a alguno de estos alérgenos, se le citará a consulta de alergia (Dr^a Armentia, Hospital Río Hortega) para la realización de **pruebas cutáneas**.

Estas pruebas se realizarán depositando una gota de extracto de los alérgenos sospechosos en la superficie de la piel de su antebrazo. Posteriormente se realizará una micropunción para una vez transcurridos 15 minutos comprobar la presencia de un habón que indicaría una respuesta al alérgeno probado.

En el caso de que la respuesta fuera positiva a *cannabis*, si es usted consumidor (aunque sea ocasional), se le pedirá consentimiento para realizar una **espirometría** antes y después de fumar un cigarrillo de *cannabis*.

La espirometría es una técnica inocua que consiste en una vez tomado aire en los pulmones, soplar en un circuito cerrado que mide sus capacidades funcionales respiratorias, para comprobar si este consumo las está afectando.

Yo _____
doy mi consentimiento para la realización de estas pruebas, tras ser informado verbalmente y por escrito por _____

En Valladolid a _____ de _____ de _____

Fdo: _____

Anexo 2

ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA

Sexo _____

Edad _____

- ¿Ha consumido tabaco en alguna ocasión? Si No
- ¿Ha consumido *cannabis* en alguna ocasión? Si No
- ¿Ha consumido heroína en alguna ocasión? Si No
- ¿Ha consumido cocaína en alguna ocasión? Si No
- ¿Ha acudido a urgencias por síntomas asociados a su consumo? Si No
- Si la respuesta fue sí, describa brevemente los síntomas: _____

- ¿Tiene necesidad de tomar algún estimulante? ¿Cuáles y con que frecuencia?

	SIEMPRE	A VECES	RARA VEZ	NUNCA
Café				
Té				
Tabaco				
Redbull o similar				
Pharmaton complex o similar				
Chocolate				
Alcohol				

- ¿Trabaja? Si No
- Describa brevemente sus trabajos y aficiones _____

- ¿Nota algún cansancio, cambios de humor o demás síntomas físicos continuados después del consumo? ¿Cuánto suele durar? _____

7.2. PRUEBAS “IN VIVO”

7.2.1 Pruebas cutáneas

Se realizaron con técnica convencional de prick (Figuras 22 y 23) 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 (12).

Figura 22

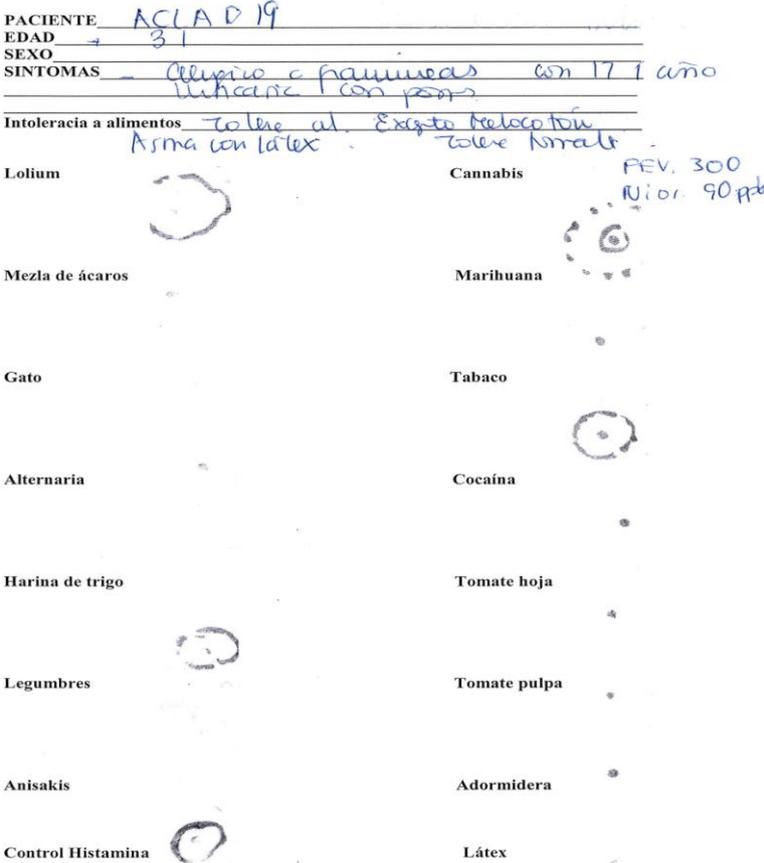
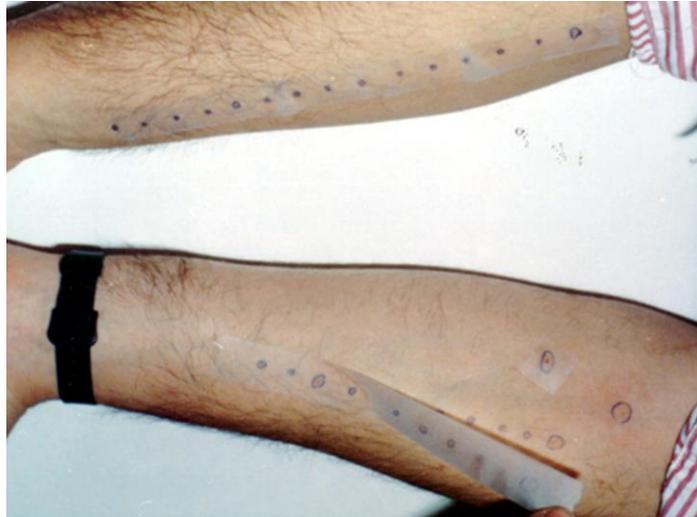


Figura 23: Prueba de Prick

Se utilizaron los siguientes extractos:

A) Extractos alérgicos:

Batería estándar de aeroalérgenos y alimentos que incluyó pólenes (gramíneas, árboles, malezas y flores), ácaros (dermatophagoides 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 y se calcó para su posterior medición por planimetría. Se consideró claramente positiva una pápula de $\geq 19.62 \text{ mm}^2$, correspondiente a una pápula de 5 mm de diámetro mayor. Esta área se determinó como punto de corte tras estudio de curvas ROC.

B) Extractos de proteínas purificadas de drogas:

Utilizamos los siguientes extractos. Las semillas frescas de *opio*, (*Papaver somniferum*), (Figuras 24, 25 y 26) se molieron y desgrasaron con acetona en frío (2x1; 1:5 [peso/volumen] durante 1 hora a 4°C), y después de secado, se extrajeron con 0.1 mol/L Tris-HCl pH 7.5, 10 mM EDTA (1:5 [peso/volumen] durante 1 hora a 4°C. Después de centrifugar a 9000g durante 30 minutos a 4°C, se dializó el sobrenadante contra H₂O (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 Hospital Universitario del Río Hortega) y metadona (donada por ACLAD) 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 semillas de opio (*papaver somniferum*)



Figura 26: Semillas de opio utilizadas para la fabricación de extractos para prick y provocación bronquial



Se realizó el mismo procedimiento con el tallo, el polen y los productos derivados del *cannabis* (hachis, chocolate), para descartar sensibilización también a esta droga (Figura 27).

Figura 27: “porro y chocolate”



Marihuana



Hachis

Los extractos de opiáceos fueron fraccionados mediante cromatografía de intercambio catiónico con un Acell Plus CM Waters™ SepPak^R cartridge

(Waters, Milford, Mass, USA), utilizando acetato amónico 10 mmol/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 (8x250 mm; tamaño de partícula 5 micras; Scharlau Science, Barcelona, España), fluyendo con un gradiente lineal de acetonitrilo en 0,1% de ácido trifluoroacético (10% a 100% en 150 min.; 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 fueron recolectadas y secadas en frío. Los alérgenos aislados fueron cuantificadas usando la prueba comercial bicinchoninic 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 Laemmly (155). Las bandas correspondientes se cuantificaron por medio de sistema GelDoc 2000 System y Quantity One software (BioRad, Richmond, Calif, USA).

7.2.2 Pruebas de provocación bronquial:

Las pruebas de reactividad bronquial específicas 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 (12). 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 mm². Esta dilución fue la dosis inicial de la provocación bronquial que se realizó en todos los pacientes que consientan 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. Se realizó espirometría basal en todos los pacientes como parte de la batería diagnóstica y tras la realización de la misma, 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 repitió 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 FEV 1 fue 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 (Figura 28).

Figura 28



7.3. PRUEBAS “IN VITRO”

7.3.1 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 potenciaron las proteínas purificadas de heroína y otras drogas para su uso con el sistema FEIA-CAP de Phadia, Uppsala, Suecia (Figura 29).

Figura 29: FEIA-CAP



7.3.2 IgE – Inmunodetección

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 semilla 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 Miniprotean II, y luego se transfirieron a membranas de polyvinilideno difluorido (PVDF).

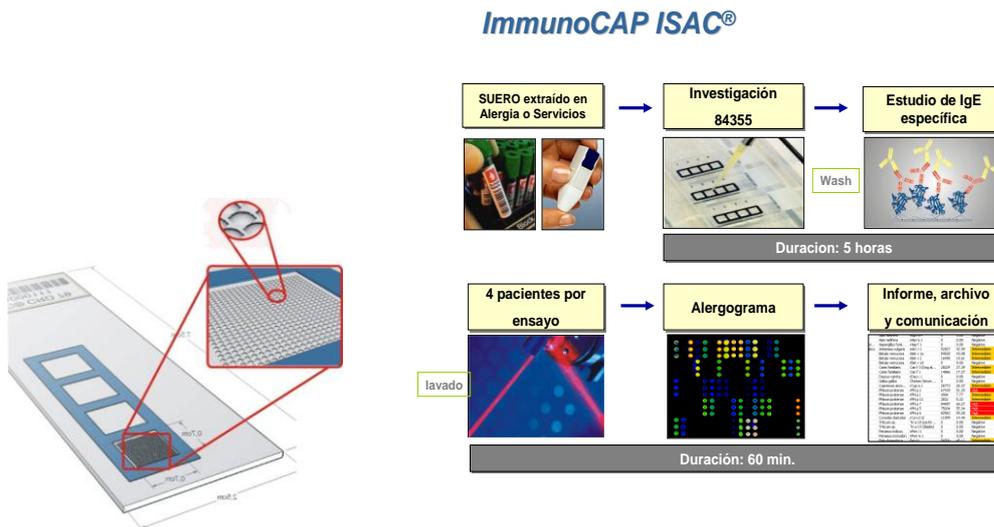
Las membranas se incubaron toda la noche con el pool de sueros de pacientes (dilución 1:5), se lavaron y trataron con IgE mouse anti-human IgE mAb HE-2 en fluido ascítico de ratón (dilución 1: 3000 durante 1 hora) (24). Después de lavado, se añadió anticuerpo anti-mouse IgG peroxidasa-conjugada de conejo (dilución 1:5000 durante 1 hora; DAKO, Glostrup, Dinamarca). La detección de componentes ligadores de IgE se evaluó 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 antisuero de conejo conjugado con peroxidasa (dilución 1:1000000. Sigma, Steinheim, Alemania) y se revelaron posteriormente.

Técnicas de arrays y proteómica

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 y las posibles reactividades cruzadas.



7.4. 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 fue mayor de un 20% se calculó mediante el test exacto de Fisher o Prueba de razón de verosimilitudes.

Se realizó la prueba t de Student para muestras independientes en la comparación de los valores medios y cuando el número de grupos a comparar fue mayor se tomó el ANOVA. Las alternativas no paramétricas utilizadas, en el caso de no ser conveniente la utilización de las anteriores, fueron la prueba U de Mann-Whitney (para dos grupos) o la prueba H de Kruskal Wallis (para más de dos grupos).

En el análisis multivariante se ajustó un modelo de regresión logística teniendo en cuenta las variables que fueron significativas en el análisis bivariante.

Aquellos valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.



8. RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1 DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA MUESTRA

En la tabla 1 se puede ver la descripción de la muestra. Se partió de 166 pacientes y 200 controles sanos. El resto de los 22 pacientes se perdieron por diferentes causas (cambio de domicilio o trabajo, causas personales, encarcelamiento). El grupo con mayor número de pacientes correspondió a ACLAD con un 28,8%. Le siguen los alérgicos al polen y los que presentaron anafilaxia por morfina.

La edad media de todos los pacientes fue de $32,3 \pm 14,7$ años, siendo el sexo predominante el masculino con 90 pacientes. Más de la mitad de la muestra eran estudiantes (Tabla 2).

Tabla 1: Grupos de estudio por grupos.

Variable	Pacientes seleccionados n = 166	Completaron estudio n = 149
Polen	40	34 (22,8%)
Tabaco	25	21 (14,1%)
ACLAD	50	42 (28,2%)
Anafilaxia por morfina	25	25 (16,8%)
Hipersensibilidad a codeína	16	16 (10,7%)
Hipersensibilidad a penicilina	10	11 (7,4%)

Tabla 2: Características demográficas.
(*) Distribución no normal.

Variable	N	Frecuencia (%) o media \pm DE
Sexo varón	149	90 (60,4%)
Sexo mujer	149	59 (39,6%)
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%)

El 48,3% de la muestra, manifestaron ser consumidores de drogas de abuso y, aparte del grupo de los pacientes drogodependientes en el que todos eran consumidores con dependencia, el grupo más amplio fue el de consumo experimental (Tabla 3).

Tabla 3: Grado de consumo
(*) Distribución no normal.

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 4: Consumo de sustancias.
(* 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 \pm 11,1
Alcohol	149	101 (67,8%)
Estimulantes	149	92 (61,7%)
Anfetaminas	149	17 (11,4%)
Benzodiacepinas	149	27 (18,1%)

El 54,4% de la muestra tenían hábito tabáquico con una edad media de inicio del hábito de 16 años. El 45,0% consumieron cannabis con una edad de inicio media de 17,5 años y las otras drogas de abuso más consumidas fueron la cocaína (25,5% con edad de inicio de 17,5 años) y la heroína (24,2%, con edad de inicio de 19 años). Tomaban codeína el 34,2% con edad de inicio de 22,7 años. Consumían habitualmente alcohol el 67,8%, anfetaminas el 11,4%, benzodiacepinas el 18,1% y otros estimulantes diversos el 61,7% de los pacientes (Tabla 4).

El 58,4%, 87 pacientes, habían sufrido cuadros alérgicos graves que requirieron tratamiento urgente, y los cuadros más frecuentes fueron el asma

(55,7%, 83 pacientes), anafilaxia (32,2%, 48 pacientes) y urticaria (18,8%, 38 pacientes). Otros síntomas alérgicos fueron la intolerancia al tomate (con aparición de síndrome oral, 20,8% de la muestra) y la rinitis (20,1%) (Tabla 5).

Tabla 5: Características clínicas.

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%)
Síndrome Alérgico Oral	149	31 (20,8%)
Intolerancia tomate	149	31 (20,8%)
Urgencias	149	87 (58,4%)

El 16,1%, 24 de los 87 pacientes que presentaron cuadros alérgicos graves, dieron pruebas cutáneas positivas a morfina, el 10,1% (38 pacientes), a codeína y un 22,1% (33 pacientes) a semillas de opio. Ninguno de estos pacientes tuvieron IgE positiva a morfina o codeína, pero un 20,8% (31 pacientes) tuvieron IgE positiva a semillas de opio.

El porcentaje de pacientes con prueba en prick positiva a tabaco (26,8%, 40 pacientes), fue concordante con la positividad de la IgE a tabaco (27,5%, 41 pacientes) y se obtuvieron más pricks positivos a opioides en pacientes sensibilizados a tabaco (10/40, 25%, $p < 0,001$).

De los pricks realizados en los 200 controles, 5 fueron positivos para morfina, 15 pricks fueron positivos para codeína y 4 para semilla de opio.

Cuarenta y ocho pacientes de los que terminaron el estudio y un 26% de los controles (52 controles) consintieron la realización de la prueba de provocación con extracto de semilla de opio. La provocación fue positiva en un 27,8% de pacientes sensibilizados a tabaco, en el 31% de heroinómanos y en el 25% de los pacientes que tomaban codeína. No se obtuvo provocación positiva en ningún control (Tablas 6 y 7).

Tabla 6: Pruebas cutáneas (mm²) e IgE (KU/L).
(*) Distribución no normal.

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 7: N° de resultados positivos en las pruebas realizadas (Área ≥ 19 mm²; IgE ≥ 0,35KU/L).

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%)
Provocación 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%)
Provocación semilla opio	87	23 (26,4%)

8.2 DIFERENCIAS POR SEXO

El grupo con mayor número de pacientes masculinos correspondió a los drogodependientes con un 36,7% y en segunda posición las mujeres alérgicas al polen, 25.4% (Tabla 8).

Tabla 8: Distribución por sexo de los grupos en estudio.

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%)	

En todos los subgrupos de pacientes el sexo masculino fue el más afectado por el consumo de drogas (Tabla 9), siendo la diferencia significativa respecto a las mujeres. La población más afectada fueron las amas de casa (49,2%). El siguiente grupo más afectado fue los estudiantes varones (48,9%) con diferencia significativa sobre las mujeres estudiantes (Tabla 10).

Tabla 9: Distribución por sexo según los grados de consumo.

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 10: Diferencias por sexo según las características demográficas.
(*) Distribución no normal.

Variable	N	Hombres Frecuencia (%) o media \pm DE	N	Mujeres Frecuencia (%) o media \pm DE	Sig.
Edad*	90	30,3 \pm 14,2	59	35,4 \pm 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%)	

El consumo de tabaco, cannabis, cocaína y heroína fue mayor en los hombres, pero no se encontraron diferencias en relación a la edad de inicio ni en el tiempo de consumo en ambos sexos. En el consumo de otros analgésicos opioides, como la morfina y codeína, no se encontraron diferencias en cuanto al sexo. Los hombres fueron los mayores consumidores de alcohol, anfetaminas, benzodiacepinas y otros estimulantes (Tabla 11).

Tabla 11: Diferencias por sexo del consumo de sustancias.
(*) Distribución no normal.

Variable	N	Hombres Frecuencia (%) o media \pm DE	N	Mujeres Frecuencia (%) o media \pm DE	Sig.
Tabaco	90	63 (70,0%)	59	18 (30,5%)	<0,001
▪ Tiempo	63	16,2 \pm 14,1	18	14,8 \pm 10,2	NS
▪ Edad inicio*	63	16,0 \pm 2,7	18	17,4 \pm 5,9	NS
Cannabis	90	54 (60,0%)	59	13 (22,0%)	<0,001
▪ Tiempo	54	14,6 \pm 12,5	13	14,9 \pm 10,4	NS
▪ Edad inicio	54	17,4 \pm 3,8	13	17,6 \pm 5,3	NS
Cocaína	90	29 (32,2%)	59	9 (15,3%)	0,02
▪ Tiempo	29	18,6 \pm 9,5	9	20,4 \pm 6,4	NS
▪ Edad inicio	29	17,5 \pm 2,6	9	17,3 \pm 2,3	NS
Heroína	90	29 (32,2%)	59	7 (11,9%)	0,005
▪ Tiempo	29	19,1 \pm 12,6	7	19,4 \pm 6,5	NS
▪ Edad inicio*	29	19,7 \pm 4,6	7	17,1 \pm 2,2	NS
Metadona	90	19 (21,1%)	59	2 (3,4%)	0,002
▪ Tiempo	19	4,2 \pm 2,3	2	1,0 \pm 0,0	NS
▪ Edad inicio	19	34,3 \pm 8,2	2	28,5 \pm 13,4	NS
Morfina	90	17 (18,9%)	59	8 (13,6%)	NS
▪ Tiempo	1	1	-	-	-
▪ Edad inicio	17	33,6 \pm 18,7	2	35,9 \pm 14,0	NS
Codeína	90	29 (32,2%)	59	22 (37,3%)	NS
▪ Tiempo	29	16,7 \pm 11,4	22	10,5 \pm 12,9	NS
▪ Edad inicio*	29	19,5 \pm 4,9	22	26,9 \pm 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

La presencia de atopia fue mayor en los hombres (81,1%) con diferencia significativa sobre las mujeres. Los síntomas más frecuentes fueron de asma, 61.1% y 47.5% respectivamente. Hubo diferencias significativas en relación a la asistencia a urgencias. Un 66.7% de los hombres frente a un 45.8% de las mujeres habían utilizado este Servicio. En la presentación de anafilaxia, no se encontraron diferencias entre ambos sexos (Tabla 12).

Tabla 12: Diferencias por sexo según las características clínicas.

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
S. Alérgico Oral	90	20 (22,2%)	59	11 (18,6%)	NS
Intolerancia tomate	90	22 (24,4%)	59	9 (15,3%)	NS
Urgencias	90	60 (66,7%)	59	27 (45,8%)	0,011

En cuanto a las diferentes pruebas “in vivo” e “in vitro” realizadas, se encontraron diferencias relacionadas con el sexo en la sensibilización a cannabis, tabaco, heroína y morfina, a favor de los hombres. Las pruebas con cocaína y codeína no presentaron diferencias en cuanto al sexo (Tabla 13 y 14).

Tabla 13: Diferencias por sexo de las pruebas cutáneas (mm²) e IgE (KU/L).
(*) Distribución no normal.

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

Tabla 14: Diferencias por sexo del nº de resultados positivos a las pruebas realizadas.
(Área ≥ 19 mm²; IgE ≥ 0,35 KU/L).

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

8.3 DIFERENCIAS POR EDAD

La presencia de pruebas positivas al polen y al tabaco fue mayor en pacientes de menos de 29 años mientras que la existencia de reacción anafiláctica a morfina y la hipersensibilidad a codeína y a penicilina fueron más frecuentes en pacientes mayores de 30 años (Tabla 15).

También fue mayor la presencia de no consumidores en los pacientes menores de 29 años (Tabla 16).

Las sensibilizaciones afectaron más a los estudiantes jóvenes (Tabla 17).

Tabla 15: Distribución por edad de los grupos en estudio.

Variable	≤29 años		≥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 16: Distribución por edad de los grados de consumo.

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

Variable	N	≤29 años Frecuencia (%)	N	≥30 años Frecuencia (%)	Sig.
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%)	

Los pacientes de más de 30 años presentaron un mayor consumo de sustancias opiáceas, excepto de morfina y de cocaína. También consumían más benzodiacepinas, pero no hubo diferencias en el consumo de cannabis, alcohol y anfetaminas (Tabla 18).

Tabla 18: Diferencias por edad del consumo de sustancias.
(*) Distribución no normal. (**) tendencia estadísticamente no significativa ($p < 0,1$).

Variable	N	≤29 años Frecuencia (%) o media ± DE	N	≥30 años Frecuencia (%) o media ± DE	Sig.
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

La atopía fue más frecuente en los menores de 29 años. Aunque sufrían más asma que los pacientes de más edad, acudieron menos a urgencias. En la patología más grave (la anafilaxia), no se encontraron diferencias por edades (Tabla 19).

Tabla 19: Diferencias por edad de las características clínicas.
(**) Tendencia estadísticamente no significativa ($p < 0,1$).

Variable	N	≤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	
S. alérgico Oral	77	15 (19,5%)	72	16 (22,2%)	NS	
Intolerancia tomate	77	15 (19,5%)	72	16 (22,2%)	NS	
Urgencias	77	37 (48,1%)	72	50 (69,4%)	0,008	

La sensibilización medida por IgE fue significativamente mayor en jóvenes al polen de lolium. No hubo diferencia por edades en la provocación con cannabis ni con semilla de opio, sin embargo, el área de cocaína fue significativa en los mayores de 30 años. (Tablas 20 y 21).

Tabla 20: Diferencias por edad de las pruebas cutáneas (mm^2) e IgE (KU/L).
(*) Distribución no normal.

Variable	N	≤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 21: Diferencias por edad del nº de resultados positivos a las pruebas realizadas (Área ≥ 19 mm²; IgE $\geq 0,35$ KU/L).

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

8.4 DIFERENCIAS POR GRUPOS

8.4.1 GRUPO DE DEPENDIENTES

En el grupo de 42 pacientes dependientes, 9 eran mujeres y 33 hombres. La edad media fue de 36.9 años. La mayoría eran desempleados.

Tabaquismo:

El 92,9% de este grupo eran fumadores. La edad media de inicio fue a los 14.9 años siendo la media de años de consumo de 21.6 años.

Estos pacientes fueron los que presentaron mayores índices tabáquicos en relación al resto de los grupos. También como es lógico fueron los que tenían mayor grado de dependencia a diferentes drogas en relación con los otros grupos.

Cannabis:

Los 42 pacientes eran consumidores de cannabis, con una edad media de inicio de 16.8 años y una media de años de consumo de 19.7 años.

Cocaína

Treinta y siete pacientes (88.1%) eran consumidores de cocaína. La edad

media de inicio fue a los 17.4 años, y la media de años de consumo fue 19.1 años.

Heroína:

El 73.8% de este grupo eran consumidores de heroína. La edad media de inicio fue a los 18.1 años y la edad media de años de consumo fue de 20.4 años.

Metadona:

Veintiún pacientes (50%) estuvieron en tratamiento con metadona, siendo la edad de inicio a los 33.7 años y el tiempo medio de mantenimiento del mismo fue de 3.9 años.

Codeína:

El 76.2 % de los pacientes de este grupo, habían tomado fármacos que contenían codeína, con una edad media de inicio de 18 años y un tiempo medio de consumo de 19 años.

Otras dependencias:

Ningún paciente de este grupo fue consumidor de morfina. Cuarenta y un pacientes, (97.6%), tomaban habitualmente alcohol. El resto de drogas consumidas por orden descendente fueron: benzodiazepinas (24.57, 1%), anfetaminas (12, 28.6%) y otros estimulantes legales (41, 97,6%).

Tanto las áreas de las pópulas 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 pacientes presentaban ya alteraciones previas de la función pulmonar (espirometría obstructiva), y todos tuvieron una provocación bronquial positiva a las semillas de opio.

Treinta y un pacientes (73.8%) tuvieron que ser atendidos de urgencia, debido a anafilaxia en 6 casos (14.3%), asma en 18 (42.9%) y urticaria y angioedema en 9 (21.4%).

8.4.2 GRUPO DE ALÉRGICOS A POLEN DE GRAMÍNEAS

En el grupo de **34 pacientes alérgicos a polen** de gramíneas, 15 eran mujeres y 19 hombres. La edad media fue de 22.2 años.

En cuanto a su profesión, 30 eran estudiantes y 2 amas de casa.

Tabaquismo:

Sólo 10 pacientes (29.4%) fumaban, con una edad media de inicio de 17.2 años y una media de años fumando de 6.1 años.

Cocaína y Opioides:

Entre estos pacientes, 3 habían tenido un uso experimental de heroína y uno ocasional, pero no había consumidores habituales ni dependientes.

Ningún polínico era consumidor de cocaína, no habían utilizado fármacos

que contuvieran codeína ni habían usado metadona.

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.

En todos los pacientes polínicos el prick test y la IgE a opio fueron negativos. La provocación en todos ellos fue también negativa.

8.4.3 GRUPO DE ALÉRGICOS AL TABACO

En el grupo de **21 pacientes alérgicos a tabaco**, 7 eran mujeres y 14 hombres. La media de edad fue de 23.7 años.

En cuanto a su profesión 14 eran estudiantes y 5 eran amas de casa.

Tabaquismo:

Todos los pacientes eran fumadores. La edad media de inicio del consumo era 17.2 años y la media de años fumando era de 7 años.

Cocaína y Opioides:

De los 21 pacientes alérgicos al tabaco, 5 eran consumidores experimentales de heroína, 10 ocasionales y 1 era consumidor habitual.

Ningún paciente era dependiente. Uno de ellos había consumido cocaína, pero ninguno había usado metadona ni habían tomado fármacos con codeína.

Otras dependencias:

Todos los pacientes de este grupo eran consumidores habituales de alcohol y 19 pacientes de los 21 (90.5%), habían tomado algún estimulante (té, Redbull...)

La clínica era de asma en los 21 pacientes, 2 (9.5%) padecían urticaria y 4 (19.0%) anafilaxia.

De todos los alérgicos a tabaco, 5 (23.8%) presentaron prick positivo a semilla de opio y la IgE fue positiva. Estos 5 pacientes sensibilizados a semilla de opio tuvieron que ser atendidos en urgencias, 4 por asma grave y 1 por anafilaxia (había fumado un cigarro de heroína y consumido alcohol).

8.4.4 GRUPO DE PACIENTES QUE SUFRIERON ANAFILAXIA DURANTE LA ANESTESIA

En el grupo de 25 pacientes que sufrieron anafilaxia durante la anestesia, 8 eran mujeres y 17 eran hombres. La media de edad fue de 35.5 años.

En este grupo, había 11 estudiantes, 3 desempleados y 6 amas de casa.

Tabaquismo:

En este grupo, 9 de los 25 pacientes (36,0%) eran fumadores, con una edad media de inicio de 18.9 años y un tiempo medio de consumo de tabaco de 21.1 años.

Cocaína y Opioides:

De los 25 pacientes, 6 habían consumido heroína de forma experimental, 2 eran consumidores ocasionales y 1 era consumidor habitual de heroína, pero ninguno era drogodependiente. Tres pacientes habían tomado en alguna ocasión fármacos que contenían codeína, y todos ellos habían usado analgésicos morfínicos. Ningún paciente era consumidor de cocaína.

En cuanto a la clínica, 5 (20.0%) padecían asma, 3 (12.0%) urticaria y 23

(92.0%) pacientes acudieron a urgencias.

El prick fue positivo para morfina en 13 pacientes (52.0%), para codeína en 4 pacientes (16.0%) y para semilla de opio en 13 (52.0%), que también tenían IgE positiva a semilla de opio. En 11 pacientes que presentaron anafilaxia durante la anestesia, 3 (27.3%) tuvieron una provocación bronquial positiva a las semillas de opio. Un joven que murió durante la anestesia tenía una IgE positiva a semilla de opio de 6.46 KU/L, y era consumidor ocasional de analgésicos opioides y heroína.

8.4.5 GRUPO DE PACIENTES QUE PRESENTARON UN CUADRO ANAFILACTOIDE TRAS TOMAR JARABES CON CODEINA

En el grupo de 16 pacientes que sufrieron un cuadro anafilactoide tras tomar jarabes que contenían codeína, 13 eran mujeres y 3 hombres. La media de edad era de 35.8 años.

En cuanto a su profesión, 11 eran amas de casa y 5 estudiantes.

De los 16 pacientes, 1 había consumido heroína de forma experimental y ninguno era consumidor de cocaína, metadona ni de analgésicos morfínicos.

Los síntomas más comunes fueron la urticaria (13, 81.3%) y el asma (5, 31.3%). Sólo 2 pacientes (12.5%) sufrieron anafilaxia grave Cuatro pacientes (25%) tenían prick positivo a morfina, 6 pacientes (37.5%) a codeína y 3 (18.8%) a semilla de opio. De los 16 pacientes, 4 (25%) tuvieron IgE específica a semilla de opio y ninguno a morfina o codeína. De los 5 pacientes asmáticos, 2 presentaron una provocación bronquial positiva a la semilla de opio.

En las siguientes tablas se reflejan los resultados antes comentados (Tablas 22 a 27).

Tabla 22: Distribución por grupos en estudio de los grados de consumo

Consumo	Todos n = 149	Polen	Tabaco	Heroína	Anafilaxia en cirugía	Codeína	Penicilina	Sig.
Nunca	77 (51,7%)	30 (88,2%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	16 (64,0%)	15 (93,8%)	11 (100%)	<0,001
Experimental	15 (10,1%)	3 (8,8%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	6 (24,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Ocasional	13 (8,7%)	1 (2,9%)	10 (47,6%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	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 (0,0%)	<0,001
Dependiente	42 (28,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	42 (100%)	0 (0,0%)	9(56,3%)	0 (0,0%)	<0,001

Tabla 23: Diferencias por grupos en estudio de las características demográficas.

(*) Distribución no normal.

Variable	Polen n = 34	Tabaco n = 21	Heroína n = 42	Anafilaxia cirugía n = 25	Codeína n = 16	Penicilina n = 11	Sig.
Edad*	22,2 ± 10,3	23,7 ± 7,8	36,9 ± 8,9	35,5 ± 18,8	35,8 ± 14,3	50,1 ± 16,0	<0,001
Sexo varón	19 (55,9%)	14 (66,7%)	33 (78,6%)	17 (68,0%)	3 (18,8%)	4 (36,4%)	0,001
Estudiante	30 (88,2%)	14 (66,7%)	0 (0,0%)	11 (44,0%)	5 (31,3%)	2 (18,2%)	<0,001
Parado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (45,2%)	3 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Ama de casa	2 (5,9%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	6 (24,0%)	11 (68,8%)	5 (45,5%)	
Otros	2 (5,9%)	2 (9,5%)	23 (54,8%)	5 (20,0%)	0 (0,0%)	4 (36,4%)	

Tabla 24: Diferencias por grupos en estudio del consumo de sustancias.
 (*) Distribución no normal. (**) Tendencia estadísticamente no significativa.

Variable	Polen n = 34	Tabaco n = 21	Heroína n = 42	Anafilaxia en cirugía n = 25	Codeína n = 16	Penicilina n = 11	Sig.						
Tabaco	34	21 (100%)	42	39 (92,9%)	25	9 (36,0%)	16	1 (6,3%)	11	1 (9,1%)	<0,001		
▪ Tiempo	10	6,1 ± 6,5	21	7,0 ± 7,3	39	21,6 ± 9,5	9	21,1 ± 22,8	1	3,0	1	45	<0,001
▪ Edad inicio*	10	17,2 ± 5,0	21	17,2 ± 4,8	39	14,9 ± 2,1	9	18,9 ± 2,8	1	17,0	1	20,0	NS
Cannabis	34	4 (11,8%)	21	12 (57,1%)	42	42 (100,0%)	25	8 (32,0%)	16	1 (6,3%)	11	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	4	1,0 ± 0,0	12	6,2 ± 5,2	42	19,7 ± 9,4	8	9,4 ± 19,3	1	2,0	0	-	<0,001
▪ Edad inicio*	4	14,5 ± 1,0	12	18,6 ± 6,1	42	16,8 ± 3,1	8	20,5 ± 4,6	1	19,0	0	-	NS**
Cocaína	34	0 (0,0%)	21	1 (4,8%)	42	37 (88,1%)	25	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	1	18,0	37	19,1 ± 8,9	0	-	0	-	0	-	NS
▪ Edad inicio	0	-	1	20	37	17,4 ± 2,5	0	-	0	-	0	-	NS
Heroína	34	0 (0,0%)	21	0 (0,0%)	42	31 (73,8%)	25	5 (20,0%)	16	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	0	-	31	20,4 ± 8,4	5	11,6 ± 23,7	0	-	0	-	NS
▪ Edad inicio	0	-	0	-	31	18,1 ± 3,1	5	25,8 ± 5,5	0	-	0	-	0,002
Metadona	34	0 (0,0%)	21	0 (0,0%)	42	21 (50,0%)	25	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	0	-	21	3,9 ± 2,4	0	-	0	-	0	-	-
▪ Edad inicio	0	-	0	-	0	33,7 ± 8,5	0	-	0	-	0	-	-
Opiáceos	34	0 (0,0%)	21	0 (0,0%)	42	0 (0,0%)	25	25 (100,0%)	16	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-	0	-	-
▪ Edad inicio	0	-	0	-	0	-	25	34,3 ± 17,1	0	-	0	-	-
Codeína	34	0 (0,0%)	21	0 (0,0%)	42	32 (76,2%)	25	3 (12,0%)	16	16 (100,0%)	11	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	0	-	32	19,0 ± 10,0	3	0,0	16	6,7 ± 12,4	0	-	<0,001
▪ Edad inicio	0	-	0	-	32	18,0 ± 3,1	3	42,3 ± 21,2	16	28,3 ± 13,1	0	-	<0,001
Alcohol	34	16 (47,1%)	21	21 (100%)	42	41 (97,6%)	25	18 (72,0%)	16	5 (31,3%)	11	0 (0,0%)	<0,001
Anfetaminas	34	1 (2,9%)	21	2 (9,5%)	42	12 (28,6%)	25	2 (8,0%)	16	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	0,002
Benzodiacepinas	34	0 (0,0%)	21	1 (4,8%)	42	24 (57,1%)	25	2 (8,0%)	16	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)	<0,001
Estimulantes	34	21 (61,8%)	21	19 (90,5%)	42	41 (97,6%)	25	10 (40,0%)	16	1 (6,3%)	11	0 (0,0%)	<0,001

Tabla 25: Diferencias por grupos en estudio de las características clínicas.

Variable	Polen n = 34	Tabaco n = 21	Heroína n = 42	Anafilaxia en cirugía n = 25	Codeína n = 16	Penicilina n = 11	Sig.
Atopia	34 (100,0%)	21 (100,0%)	29 (69,0%)	16 (64,0%)	4 (25,0%)	2 (18,2%)	<0,001
Asma	34 (100,0%)	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
Anafilaxia	0 (0,0%)	4 (19,0%)	6 (14,3%)	25 (100,0%)	2 (12,5%)	11 (100,0%)	<0,001
Urticaria	1 (2,9%)	2 (9,5%)	9 (21,4%)	3 (12,0%)	13 (81,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Esofagitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS
S. Alérgico Oral	0 (0,0%)	8 (38,1%)	15 (35,7%)	6 (24,0%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	<0,001
Intolerancia tomate	0 (0,0%)	11 (52,4%)	15 (35,7%)	5 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Urgencias	1 (2,9%)	12 (57,1%)	31 (73,8%)	23 (92,0%)	9 (56,3%)	11 (100,0%)	<0,001

Tabla 26: Diferencias por grupos en estudio de las pruebas cutáneas (mm^2) e IgE (KU/L).
(*) Distribución no normal.

Variable	n	Polen	n	Tabaco	n	Heroína	n	Anafilaxia en cirugía	n	Codeína	n	Penicilina	Sig.
Área lolium*	34	30,9 ± 18,8	20	35,6 ± 25,0	41	42,8 ± 105,4	25	3,0 ± 8,6	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	<0,001
IgE lolium*	34	25,6 ± 28,1	21	51,9 ± 41,1	42	0,86 ± 2,4	25	0,70 ± 2,5	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	<0,001
Área cannabis*	34	4,3 ± 10,0	21	28,4 ± 14,1	42	55,2 ± 122,9	25	3,3 ± 7,8	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	<0,001
IgE cannabis*	34	0,14 ± 0,15	21	1,1 ± 1,3	42	0,66 ± 1,0	25	0,29 ± 1,0	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	<0,001
Área tabaco*	34	1,4 ± 5,7	21	33,0 ± 15,4	40	22,5 ± 60,5	25	8,2 ± 17,8	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	<0,001
IgE tabaco*	34	0,50 ± 2,3	21	4,8 ± 7,1	38	1,7 ± 3,7	25	1,7 ± 4,5	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	<0,001
Área heroína*	34	0,0 ± 0,0	21	6,2 ± 13,1	42	16,7 ± 49,5	25	22,9 ± 17,4	16	7,7 ± 10,4	11	0,0 ± 0,0	<0,001
Área cocaína*	34	0,0 ± 0,0	21	0,0 ± 0,0	42	3,3 ± 6,8	25	0,0 ± 0,0	16	0,0 ± 0,0	11	0,0 ± 0,0	0,001
Área morfina*	34	0,0 ± 0,0	21	6,9 ± 15,2	42	4,2 ± 6,6	25	21,0 ± 13,9	16	5,7 ± 9,0	11	0,0 ± 0,0	0,003
IgE morfina*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Área codeína*	34	0,0 ± 0,0	21	3,5 ± 6,8	42	3,3 ± 7,0	25	6,0 ± 9,4	16	9,9 ± 9,5	11	0,0 ± 0,0	0,013
IgE codeína*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Área semilla opio*	34	0,0 ± 0,0	21	12,4 ± 23,9	42	14,4 ± 19,4	25	27,0 ± 26,2	16	4,6 ± 8,4	11	0,0 ± 0,0	<0,001
IgE semilla opio*	34	0,0 ± 0,0	21	0,97 ± 2,6	42	0,45 ± 1,0	25	1,5 ± 2,9	16	0,17 ± 0,34	11	0,0 ± 0,0	0,012

Tabla 27: Diferencias por grupos en estudio del nº de resultados positivos a las pruebas realizadas
(Área $\geq 19 \text{ mm}^2$; IgE $\geq 0,35 \text{ KU/L}$).

Variable	Polen	Tabaco	Heroína	Anafilaxia cirugía	Codeína	Penicilina	Sig.
Área lolium	32/34 (94,1%)	15/20 (75,0%)	10/41 (24,4%)	3/25 (12,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
IgE lolium	34/34 (100,0%)	16/21 (76,2%)	9/42 (21,4%)	2/25 (8,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
Área cannabis	5/34 (14,7%)	15/21 (71,4%)	25/41 (61,0%)	3/25 (12,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
IgE cannabis	3/34 (8,8%)	12/21 (57,1%)	14/42 (33,3%)	2/25 (8,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
Prov. cannabis	0/34 (0,0%)	13/21 (61,9%)	15/42 (35,7%)	2/25 (8,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
Área tabaco	1/34 (2,9%)	20/21 (95,2%)	14/42 (33,3%)	5/25 (20,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
IgE tabaco	2/34 (5,9%)	21/21 (100,0%)	13/42 (31,0%)	5/25 (20,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
Área heroína	0/34 (0,0%)	4/21 (19,0)	10/42 (23,8%)	13/25 (52,0%)	5/16 (31,3%)	0/11(0,0%)	<0,001
Área cocaína	0/34 (0,0%)	0/21 (0,0%)	3/42 (7,1%)	0/25 (0,0%)	0/16 (0,0%)	0/11(0,0%)	NS
Área morfina	0/34 (0,0%)	4/21 (19,0%)	1/42 (2,4%)	15/25 (60,0%)	4/16 (25,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
IgE morfina	-	-	-	-	-	-	-
Área codeína	0/34 (0,0%)	1/21 (4,8%)	4/42 (9,5%)	4/25 (16,0%)	6/16 (37,5%)	0/11(0,0%)	0,001
IgE codeína	-	-	-	-	-	-	-
Área semilla opio	0/34 (0,0%)	5/21 (23,8%)	12/42 (28,6%)	13/25 (52,0%)	3/16 (18,8%)	0/11(0,0%)	<0,001
IgE semilla opio	0/34 (0,0%)	5/21 (23,8%)	9/42 (21,4%)	13/25 (52,0%)	4/16 (25,0%)	0/11(0,0%)	<0,001
Prov. semilla opio	0/3 (0,0%)	5/18 (27,8%)	13/42 (31,0%)	3/11 (27,3%)	2/8 (25,0%)	0/11(0,0%)	NS

8.5 DIFERENCIAS POR TIPO DE CONSUMO

Se evidenciaron diferencias significativas en los diferentes grupos según el tipo de consumo. La mayor consumición y dependencia se observó en el sexo masculino. Ninguna ama de casa era drogodependiente ni consumidora habitual. Los pacientes desempleados eran los mayores consumidores. El cannabis era la sustancia más consumida (42, 100%), seguida por orden decreciente de: alcohol (41, 97.6%), tabaco (39, 92.9%), cocaína (37, 88.1%), fármacos con codeína (32, 76,2) y heroína (31, 73.8%). La asistencia en urgencias así como la patología más grave (anafilaxia), se observó más en consumidores experimentales y ocasionales que en dependientes. Las mayores áreas de prick e IgE específica se observaron en consumidores habituales y consumidores experimentales. Se encontraron diferencias significativas del número de resultados positivos, en el área de prick e IgE específica a semilla de opio en los distintos tipos de consumo, pero no existió diferencia en la provocación bronquial (Tablas 28 a 32).

Tabla 28: Diferencias por grados de consumo de las características demográficas.
(*) Distribución no normal.

Variable	No consumidor n = 77	Consumidor Experimental n = 15	Consumidor Ocasional n = 13	Consumidor Habitual n = 2	Dependencia n = 42	Sig.
Edad*	33,0 ± 17,0	22,1 ± 6,8	23,5 ± 7,7	42,5 ± 38,9	36,9 ± 8,9	<0,001
Sexo varón	33 (42,9%)	11 (73,3%)	11 (84,6%)	2 (100,0%)	33 (78,6%)	<0,001
Estudiante	40 (51,9%)	11 (73,3%)	10 (76,9%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Parado	2 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	19 (45,2%)	
Ama de casa	25 (32,5%)	2 (13,3%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Otros	10 (13,0%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	23 (54,8%)	

Tabla 29: Diferencias por grados de consumo del consumo de sustancias.
(*) Distribución no normal.

Variable	No consumidor	Consumidor Experimental	Consumidor Ocasional	Consumidor Habitual	Dependencia	Sig.					
Tabaco	77	15 (19,5%)	15	12 (80,0%)	13	13 (100,0%)	2	2 (100,0%)	42	39 (92,9%)	<0,001
▪ Tiempo	15	14,9 ± 17,2	12	4,0 ± 3,9	13	8,9 ± 8,8	2	29,5 ± 38,9	39	21,6 ± 9,5	<0,001
▪ Edad inicio*	15	18,1 ± 3,9	12	18,7 ± 5,0	13	15,9 ± 3,9	2	18,0 ± 7,1	39	14,9 ± 2,1	0,015
Cannabis	77	0 (0,0%)	15	12 (80,0%)	13	11 (84,6%)	2	2 (100,0%)	42	42 (100,0%)	<0,001
▪ Tiempo*	0	-	12	2,5 ± 2,1	11	6,0 ± 5,5	2	29,5 ± 38,9	42	19,7 ± 9,4	<0,001
▪ Edad inicio*	0	-	12	19,5 ± 5,7	11	17,6 ± 4,8	2	18,0 ± 7,1	42	16,8 ± 3,1	NS
Cocaína	77	0 (0,0%)	15	0 (0,0%)	13	1 (7,7%)	2	0 (0,0%)	42	37 (88,1%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	0	-	1	18,0	0	-	37	19,1 ± 8,9	NS
▪ Edad inicio	0	-	0	-	1	20,0	0	-	37	17,4 ± 2,5	NS
Heroína	77	0 (0,0%)	15	2 (13,3%)	13	2 (15,4%)	2	1 (50,0%)	42	31 (73,8%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	2	1,0 ± 0,0	2	1,0 ± 0,0	1	54,0	31	20,4 ± 8,4	<0,001
▪ Edad inicio	0	-	2	26,0 ± 8,5	2	26,0 ± 7,1	1	25,0	31	18,1 ± 3,1	0,001
Metadona	77	0 (0,0%)	15	0 (0,0%)	13	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	42	21 (50,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	0	-	0	-	0	-	21	3,9 ± 2,4	-
▪ Edad inicio	0	-	0	-	0	-	0	-	21	33,7 ± 8,5	-
Morfina	77	16 (20,8%)	15	6 (40,0%)	13	2 (15,4%)	2	1 (50,0%)	42	0 (0,0%)	<0,001
▪ Tiempo	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
▪ Edad inicio	16	36,9 ± 17,5	6	24,0 ± 6,8	2	27,0 ± 7,1	1	70,0	-	-	<0,05
Codeína	77	17 (22,1%)	15	2 (13,3%)	13	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	42	32 (76,2%)	<0,001
▪ Tiempo	17	6,2 ± 12,2	2	1,0 ± 1,4	0	-	0	-	32	19,0 ± 10,0	<0,001
▪ Edad inicio	17	31,2 ± 15,4	2	21,5 ± 2,1	0	-	0	-	32	18,0 ± 3,1	0,001
Alcohol	77	30 (39,0%)	15	15 (100,0%)	13	13 (100,0%)	2	2 (100,0%)	42	41 (97,6%)	<0,001
Estimulantes	77	24 (31,2%)	15	13 (86,7%)	13	12 (92,3%)	2	2 (100,0%)	42	41 (97,6%)	<0,001
Anfetaminas	77	1 (1,3%)	15	0 (0,0%)	13	3 (23,1%)	2	1 (50,0%)	42	12 (28,6%)	<0,001
Benzodiacepinas	77	0 (0,0%)	15	0 (0,0%)	13	2 (15,4%)	2	1 (50,0%)	42	24 (57,1%)	<0,001

Tabla 30: Diferencias por grados de consumo de las características clínicas.

Variable	No consumidor n = 77	Consumidor Experimental n = 15	Consumidor Ocasional n = 13	Consumidor Habitual n = 2	Dependencia n = 42	Sig.
Atopia	47 (61,0%)	15 (100,0%)	13 (100,0%)	2 (100,0%)	29 (69,0%)	<0,001
Asma	40 (51,9%)	13 (86,7%)	11 (84,6%)	1 (50,0%)	18 (42,9%)	<0,005
Rinitis	14 (18,2%)	4 (26,7%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	11 (26,2%)	NS
Anafilaxia	28 (36,4%)	9 (60,0%)	4 (30,8%)	1 (50,0%)	6 (14,3%)	0,012
Urticaria	16 (20,8%)	2 (13,3%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	9 (21,4%)	NS
SAO	7 (9,1%)	7 (46,7%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	15 (35,7%)	0,001
Intol. Tomate	4 (5,2%)	6 (40,0%)	5 (38,5%)	1 (50,0%)	15 (35,7%)	<0,001
Urgencias	33 (42,9%)	10 (66,7%)	11 (84,6%)	2 (100,0%)	31 (73,8%)	0,001

Tabla 31: Diferencias por Grados de consumo de las Pruebas cutáneas (mm²) e IgE (kU/L).
(*): Distribución no normal.

Variable	No Consumidor	Consumidor Experimental	Consumidor Ocasional	Consumidor Habitual	Dependencia	Sig.
Área lolium*	77 12,9 ± 19,3	15 23,8 ± 24,3	13 37,7 ± 24,4	1 0,0	41 42,8 ± 105,4	0,01
IgE lolium*	77 10,2 ± 21,6	15 29,9 ± 39,9	13 51,8 ± 40,9	2 33,5 ± 47,4	42 0,86 ± 2,4	<0,001
Área cannabis*	77 3,2 ± 9,2	15 13,1 ± 16,8	13 26,2 ± 14,3	2 19,2 ± 27,1	42 55,2 ± 122,9	<0,001
IgE cannabis*	77 0,07 ± 0,15	15 0,44 ± 0,74	13 1,5 ± 1,7	2 1,8 ± 2,6	42 0,67 ± 1,0	<0,001
Área tabaco*	77 1,5 ± 6,1	15 16,8 ± 21,0	13 34,3 ± 8,9	2 65,0 ± 4,2	40 22,5 ± 60,5	<0,001
IgE tabaco*	77 0,47 ± 2,6	15 3,5 ± 7,8	13 3,5 ± 2,1	2 12,6 ± 11,8	38 1,7 ± 3,7	<0,001
Área heroína*	77 5,1 ± 11,2	15 14,8 ± 15,0	13 10,9 ± 16,3	2 33,0 ± 46,7	42 16,7 ± 49,5	0,038
Área cocaína*	77 0,0 ± 0,0	15 0,0 ± 0,0	13 0,0 ± 0,0	2 0,0 ± 0,0	42 3,3 ± 6,8	<0,001
Área morfina*	77 4,6 ± 10,5	15 16,6 ± 16,9	13 9,7 ± 14,1	2 18,0 ± 25,4	42 4,2 ± 6,6	0,001
IgE morfina*	-	-	-	-	-	-
Área codeína*	77 2,7 ± 6,7	15 8,0 ± 10,3	13 3,9 ± 6,4	2 0,0 ± 0,0	42 3,3 ± 7,0	NS
IgE codeína*	-	-	-	-	-	-
Área semilla opio*	77 4,0 ± 13,2	15 27,5 ± 27,3	13 17,1 ± 23,3	2 32,0 ± 45,2	42 14,4 ± 19,3	<0,001
IgE semilla opio*	77 0,09 ± 0,33	15 1,8 ± 3,2	13 1,0 ± 1,8	2 6,2 ± 8,8	42 0,45 ± 1,0	<0,001

Tabla 32: Diferencias por Grados de consumo del Número de resultados positivos a las pruebas realizadas (Área ≥ 19mm²; IgE ≥ 0,35kU/L).

Variable	No consumidor	Consumidor Experimental	Consumidor Ocasional	Consumidor Habitual	Dependencia	Sig.
Área lolium	31/77 (40,3%)	9/15 (60,0%)	10/13 (76,9%)	0/1 (0,0%)	10/41 (24,4%)	0,004
IgE lolium	33/77 (42,9%)	9/15 (60,0%)	9/13 (69,2%)	1/2 (50,0%)	9/42 (21,4%)	0,008
Área cannabis	6/77 (7,8%)	6/15 (40,0%)	10/13 (76,9%)	1/2 (50,0%)	25/41 (61,0%)	<0,001
IgE cannabis	4/77 (5,2%)	5/15 (33,3%)	7/13 (53,8%)	1/2 (50,0%)	14/42 (33,3%)	<0,001
Prov. cannabis	0/77 (0,0%)	5/15 (33,3%)	9/13 (69,2%)	1/2 (50,0%)	15/42 (35,7%)	<0,001
Área tabaco	4/77 (5,2%)	7/15 (46,7%)	13/13 (100,0%)	2/2 (100,0%)	14/42 (33,3%)	<0,001
IgE tabaco	6/77 (7,8%)	7/15 (46,7%)	13/13 (100,0%)	2/2 (100,0%)	13/42 (31,0%)	<0,001
Área heroína	10/77 (13,0%)	7/15 (46,7%)	4/13 (30,8%)	1/2 (50,0%)	10/42 (23,8%)	0,042
Área cocaína	0/77 (0,0%)	0/15 (0,0%)	0/13 (0,0%)	0/2 (0,0%)	3/42 (7,1%)	NS
Área morfina	9/77 (11,7%)	9/15 (60,0%)	4/13 (30,8%)	1/2 (50,0%)	1/42 (2,4%)	<0,001
IgE morfina	-	-	-	-	-	-
Área codeína	7/77 (9,1%)	4/15 (26,7%)	0/13 (0,0%)	0/2 (0,0%)	4/42 (9,5%)	NS
IgE codeína	-	-	-	-	-	-
Área semilla opio	6/77 (7,8%)	9/15 (60,0%)	5/13 (38,5%)	1/2 (50,0%)	12/42 (28,6%)	<0,001
IgE semilla opio	7/77 (9,1%)	9/15 (60,0%)	5/13 (38,5%)	1/2 (50,0%)	9/42 (21,4%)	<0,001
Prov. semilla opio	2/23 (8,7%)	4/9 (44,4%)	4/12 (33,3%)	0/1 (0,0%)	13/42 (31,0%)	NS

8.6 ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Si incluíamos todos los grupos de pacientes (sin incluir los 200 controles), se observa que el prick con morfina y codeína, presentaron una baja sensibilidad (43.5% y 30.4%, respectivamente) y buena especificidad (98.4% y 100%, respectivamente).

Si incluimos en el análisis el grupo control, la sensibilidad y especificidad del prick con morfina y codeína no presenta variaciones (Tablas 33 a 35).

Tabla 33: Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a *morfina* y *codeína* (sin incluir controles sanos): Área prick \geq 19mm² e IgE \geq 0,35 kU/L versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Variable	Prick <i>Morfina</i>		Prick <i>Codeína</i>	
	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%)	

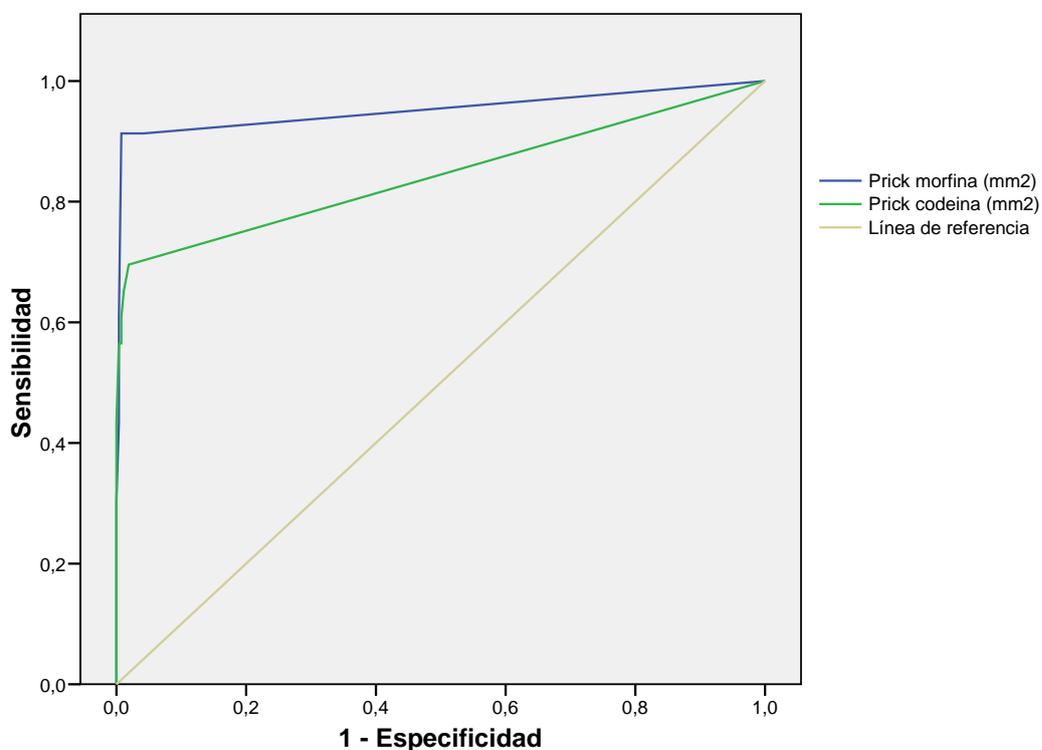
Tabla 34: Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a *morfina* y *codeína* (incluyendo controles sanos): Área prick \geq 19mm² e IgE \geq 0,35 kU/L versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Variable	Prick <i>Morfina</i>		Prick <i>Codeína</i>	
	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

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

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

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



En cuanto a 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 36 a 38).

Tabla 36: Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a *semilla de opio* (incluyendo controles sanos): Área prick $\geq 19\text{mm}^2$ e IgE $\geq 0,35$ kU/L versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Variable	Prick <i>Semilla opio</i>		IgE <i>Semilla opio</i>	
	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

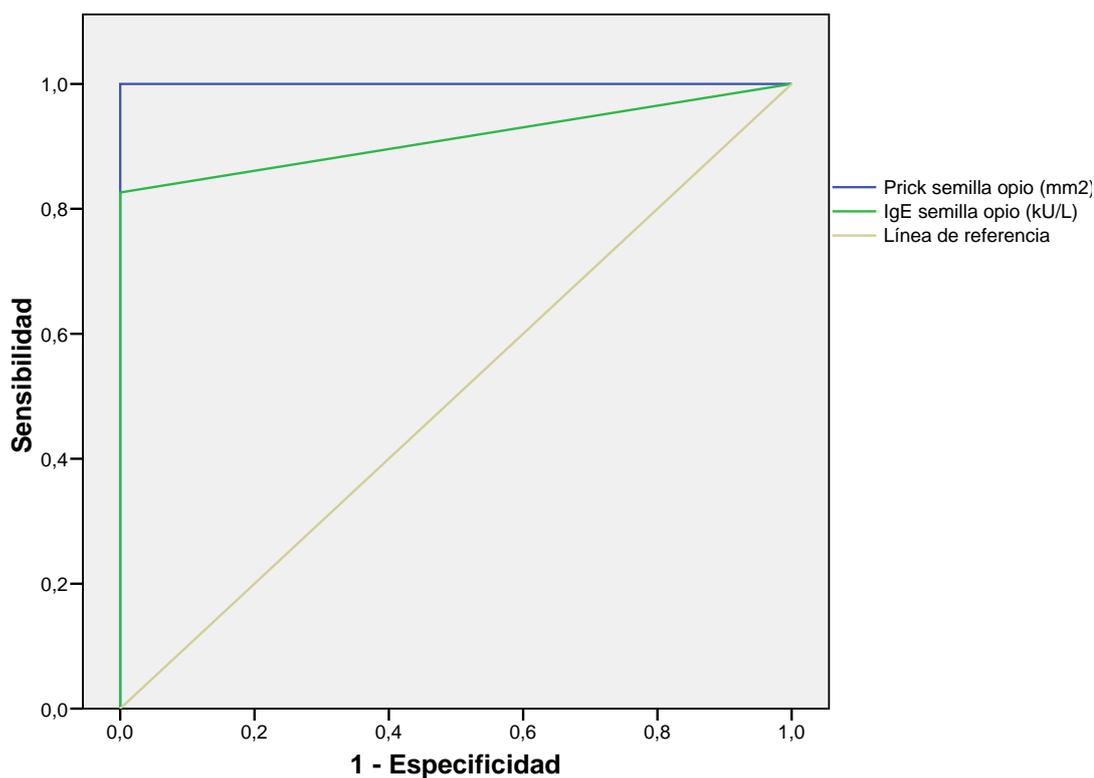
Tabla 37: Estudio de pruebas diagnósticas de la alergia a *semilla de opio* (sin incluir controles sanos): Área prick $\geq 19\text{mm}^2$ e IgE $\geq 0,35$ kU/L versus Prueba de provocación inhalatoria positiva a semilla de opio.

Variable	Prick <i>Semilla opio</i>		IgE <i>Semilla opio</i>	
	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 38: Curvas ROC para Área prick $\geq 19\text{mm}^2$ e IgE $\geq 0,35$ kU/L para *semilla de opio* versus Prueba de provocación inhalatoria positiva para semilla de opio positiva. Posibles puntos de corte.

Prick <i>Semilla opio</i>			IgE <i>Semilla opio</i>		
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

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



En nuestro estudio, se eligió un área de pápula de 19 mm^2 , correspondiente a una pápula de $3 \times 3\text{ mm}$ de diámetro, por lo que se eliminaba más falsos positivos, mejorando el área bajo la curva, como se puede ver en las figuras de las curvas ROC (Figuras 1 y 2).

En resumen: 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.

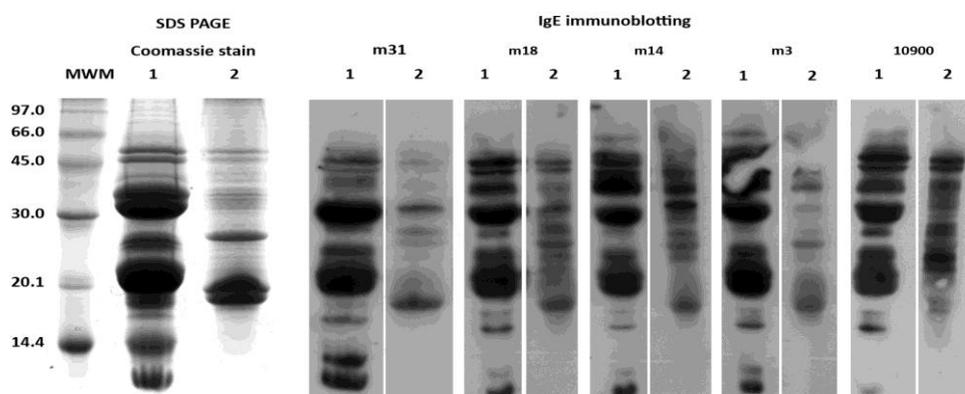
El mayor número de provocaciones positivas con semillas de opio se obtuvo en los pacientes drogodependientes (31%), seguido de los alérgicos a tabaco (27.8%) e hipersensibles a mórficos (27.3%).

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, $p < 0.001$).

8.7 INMUNODETECCIONES Y ARRAYS

Los resultados obtenidos mediante 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*.



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				

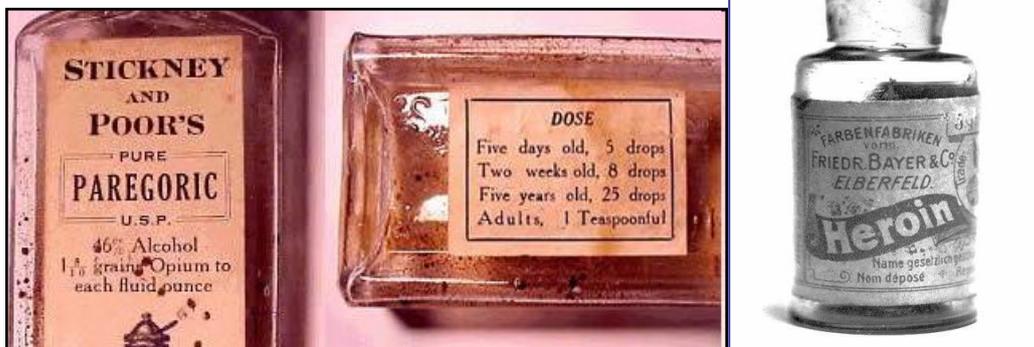
En el resultado destaca un reconocimiento de proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) en el caso de anafilaxias y CCDs en el caso de asma.



9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

La adicción a drogas, como la heroína y las enfermedades alérgicas, son dos problemas de salud graves en Europa (5). La heroína y el opio se utilizaban desde hace siglos como remedio del dolor y otros problemas clínicos (Figuras 30, 31 y 32).



Entre los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas se han discutido la tendencia genética, un aumento de la presión alérgica, el tabaquismo materno y el cambio climático entre otras causas, pero ninguna de ellas explica este destacado aumento en sólo 10 años. Nunca se ha hablado de la posible sensibilización a drogas, al estar establecido que las reacciones a las mismas se deberían a causas tóxicas y la hipersensibilidad alérgica a causas inmunológicas, entendiendo ambas causas como excluyentes. Sin embargo, no hay ninguna publicación que demuestre que ambos mecanismos sean independientes. Es posible que estén relacionados y que el organismo realmente responda con un mecanismo tóxico-inmunológico.

Tras la introducción terapéutica de la heroína (diacetylmorfina) en pacientes holandeses, Hogen y colaboradores (6) describieron casos de eccema en las enfermeras que la manejaban, acompañados de síntomas respiratorios. Pese a los resultados positivos de las pruebas alérgicas de contacto, concluyeron que la clínica 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 (7,8,9,10,11,12,13) 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 consideran útiles en el diagnóstico de hipersensibilidad a opiáceos (14).

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 constituyen una causa grave de riesgo mortal y es objeto de debate por anestesistas (15,16,17,18,19,20).

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 realizado con metadona oral o inyectada (21).

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 (22,23,24). En otros países, este producto y la codeína, son causa frecuente de síntomas alérgicos (25,156). 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 heroinómanos como sustituto de la heroína gracias a su fácil adquisición.

La reactividad cruzada entre diferentes relajantes musculares es frecuente, ya que comparten epítomos (iones amonio cuaternario) (15). 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 (19). La explicación de esta limitación es que los anticuerpos IgE antiparatopos pueden no sólo reconocer iones amonios cuaternarios, sino a otras moléculas de su entorno, parte también del epítomo alérgico (18). La posibilidad de diversos tipos de hipersensibilidad, como la sensibilización a lipoproteínas de 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 mucho tiempo 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

InmunoCAP) en pacientes que sufrieron una reacción de hipersensibilidad durante la anestesia, en pacientes con intolerancia a opioides y en dependientes con clínica alérgica (asma-anafilaxia) tras consumo de heroína.

La justificación del trabajo fue lograr métodos que permitan el diagnóstico de la hipersensibilidad a 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 la heroína o a opiáceos.

Queríamos también comparar la utilidad de 3 determinaciones de IgE específica (InmunoCAP 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 porque en estudio previo con cannabis, fue el extracto alérgico disponible y resultó sensible y específico para el diagnóstico. La semilla contiene todo el proteoma de la futura planta, y por tanto todos los epítomos 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 la 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 mórnicos. 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, siendo éste el perfil de población de riesgo. Está descrito que el alcohol puede aumentar el estado atópico y la sensibilización a alérgenos (157).

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 opioides y morfina (158) y casos aislados de reacciones tras la ingesta de alimentos condimentados con semillas de amapola (159,160,161,162,163,164,165). También se pueden utilizar en infusiones, aunque no suelen consumirse en España, y como pienso avícola.

Llama la atención en nuestros resultados el importante consumo de drogas de abuso en una población alérgica escogida aleatoriamente: el 48,3% de la muestra se confesaron consumidores de drogas de abuso. Aparte del grupo de los pacientes drogodependientes de ACLAD, en el que todos eran consumidores con dependencia, el grupo más amplio fue el del consumo

experimental (10,1%).

Otras poblaciones de riesgo según nuestro estudio han sido los pacientes con hábito tabáquico. Los pacientes de ACLAD fueron los que presentaron mayores índices tabáquicos en relación al resto de los grupos, así como consumo de alcohol y otras drogas de abuso. Hay que destacar que 29 de los 42 pacientes de ACLAD y 20 de los 41 pacientes con hipersensibilidad a opioides tenían atopia, incidencia mayor que en la población general.

Los resultados obtenidos apoyan nuestra hipótesis de trabajo de que es posible la hipersensibilidad alérgica a opiáceos (morfina, heroína y codeína) y además detectable incluso en los momentos en que no se está consumiendo. Los opiáceos poseen alérgenos que provocan una respuesta inmune en el organismo. Por ello el organismo puede responder ante su consumo con un mecanismo tóxico-inmunológico.

La detección de sensibilización a opiáceos, es posible por métodos alergológicos lo que hace que se pueda abrir una vía diagnóstica – terapéutica con importantes repercusiones sociales, legales y de salud.

En nuestro estudio, la prueba cutánea por prick a semilla de opio fue muy sensible, pero su rentabilidad diagnóstica se asoció a un alto valor predictivo negativo. La determinación de IgE específica se presenta como un parámetro diagnóstico altamente sensible y específico, con un muy alto valor predictivo positivo.

Ambas técnicas, prueba cutánea y determinación de IgE, son métodos

fáciles, de bajo coste, útiles y sencillos. Son test que se podrían emplear con fines médicos a nivel de detección de consumidores, aún ocasionales y en la prevención de anafilaxias intraoperatorias.

En conclusión, la inhalación de opiodes 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 más rentable la determinación de IgE específica a semilla de adormidera.



10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. Los opioides son una de las sustancias más utilizadas por la población general, no sólo con fines médicos sino como drogas de abuso. Aunque se conocen sus efectos adversos desde el punto de vista toxicológico, no se había estudiado una posible respuesta inmune al mismo.
2. Partimos de una selección de 366 pacientes. De ellos 349 terminaron el estudio. Era una muestra de pacientes jóvenes, con una edad media de 32.3 años, siendo el grupo más joven el de hipersensibilidad a penicilina y el de mayor edad el grupo de ACLAD.
3. Predominó el sexo masculino (60.4%), excepto en el grupo de hipersensibilidad a codeína (22% mujeres, 3.3% hombres) y a penicilina (11.9% mujeres, 4.4% hombres). En todos los subgrupos de pacientes, el sexo masculino fue el más afectado por el consumo de drogas.
4. La mitad de la muestra refirieron ser consumidores de drogas ilegales. En el grupo de ACLAD todos presentaban dependencia. En el resto de

los grupos, predominó el consumo experimental u ocasional. Los fumadores de tabaco eran, después de los de ACLAD, los mayores consumidores de drogas ilegales.

5. La droga ilegal más consumida fue el cannabis (45.0%), seguida de cocaína y heroína. Los mayores consumidores de opioides fueron el grupo de ACLAD, seguidos por el grupo de pacientes que presentaron anafilaxia durante la anestesia. Los hombres fueron los más afectados por el consumo de drogas ilegales.
6. Según la edad de inicio, la primera droga consumida fue el tabaco, con media de inicio de hábito a los 16 años, seguida del cannabis y cocaína con 17 años. El tabaquismo afectó más a los hombres, pero no se encontró diferencia entre ambos sexos en la edad de inicio ni en el tiempo de consumo. Respecto al consumo de opioides, los hombres fueron también los más afectados, con excepción en el consumo de morfínicos y fármacos que contenían codeína en los que no se encontraron diferencias de consumo entre ambos sexos.
7. La sensibilización a opioides, medida por prueba cutánea e IgE específica, no dependió de la frecuencia de consumo, pero afectó sobre todo a pacientes varones y consumidores de alcohol, $p < 0.001$.

8. Un 67.8% de los pacientes eran consumidores de alcohol y fumaban un 54.4% de la muestra. Los menos fumadores fueron los pacientes con hipersensibilidad a codeína, seguidos de los que presentaban hipersensibilidad a penicilina, $p < 0.001$.
9. Más de la mitad de los pacientes habían sufrido cuadros alérgicos graves que requirieron tratamiento urgente, y los cuadros más frecuentes fueron el asma, anafilaxia y urticaria. Un 66.7% de los hombres habían acudido en alguna ocasión a urgencias frente a un 45.8% de las mujeres. Las crisis asmáticas fueron más frecuentes en los polínicos y alérgicos al tabaco. Los cuadros de urticaria fueron más frecuentes en los pacientes con hipersensibilidad a codeína. Los pacientes con más cuadros de anafilaxia fueron los que tenían hipersensibilidad a penicilina y a morfínicos, $p < 0.001$.
10. Los pacientes que menos acudieron a urgencias fueron los más jóvenes. Los que más veces acudieron fueron los pacientes con hipersensibilidad a penicilina seguidos de los pacientes con hipersensibilidad a morfínicos y los ACLAD, $p < 0.001$.
11. Tanto la gravedad de los cuadros clínicos, como la asistencia a urgencias, no dependen de la intensidad del consumo, siendo también población de riesgo los consumidores ocasionales o los experimentales, $p < 0.001$.

12. La posibilidad de sensibilización existe aunque el consumo sea ocasional.
13. Después del cannabis, el polen de gramíneas fue el alérgeno que dio más pruebas cutáneas positivas, seguida del tabaco, semilla de opio, heroína y morfina. Los polínicos y los pacientes con hipersensibilidad a penicilina, fueron los que presentaron menos respuesta positiva a semilla de opio. El área de la prueba cutánea con semilla de opio fue mayor en los pacientes con hipersensibilidad a morfínicos, $p < 0.001$. Los niveles de IgE fueron también mayores en los pacientes con hipersensibilidad a morfínicos, seguidos de los alérgicos a tabaco, $p = 0.012$. El grupo donde se obtuvieron mayores sensibilizaciones cutáneas fueron los pacientes de ACLAD, seguidos de los alérgicos a tabaco y los que presentaban hipersensibilidad a morfínicos y codeína.
14. En todos los subgrupos de pacientes el sexo masculino fue el más afectado, excepto en el subgrupo de los pacientes con hipersensibilidad a penicilina y codeína en los que predominaban las mujeres. La presencia de pruebas positivas a los diferentes alérgenos fue mayor en los pacientes menores de 24 años.
15. El grupo que obtuvo más provocaciones inhalativas positivas a semilla de opio fue el de ACLAD, 31.0%, seguido por los pacientes alérgicos al

tabaco, 27.8%, y por los pacientes con hipersensibilidad a morfínicos, 27.3%, pero no las diferencias no fueron significativas.

16. El grupo donde se obtuvieron más sensibilizaciones por IgE específica fue en el de pacientes con hipersensibilidad a morfínicos, $p < 0.001$, si bien el grupo donde se obtuvieron más provocaciones positivas a semilla de opio, aunque las diferencias no fueron significativas, fue en el de ACLAD.
17. Tanto las pruebas cutáneas como la IgE fueron eficaces para detectar sensibilizaciones a semilla de opio y su positividad se correspondió con cuadros clínicos graves (anafilaxia, asma, angioedema) que precisaron asistencia en urgencias.
18. Las pruebas cutáneas a morfina y codeína presentaron una baja sensibilidad y buena especificidad (Tabla 39). Las pruebas cutáneas y la IgE para semilla de opio lograron una gran sensibilidad y especificidad, tomando como patrón oro la provocación bronquial positiva (Tabla 40).

Tabla 39: Rentabilidad de las pruebas diagnósticas

Prick <i>Morfina</i>			Prick <i>Codeína</i>	
Variable	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
Valor Predictivo Positivo	66.7	39.5-93.9	100.0	92.9-100.0
Valor Predictivo Negativo	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%)	

Tabla 40: Rentabilidad de las pruebas diagnósticas

Prick <i>Semilla opio</i>			IgE <i>Semilla opio</i>	
Variable	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
Valor Predictivo Positivo	84.6	68.8-100.0	100.0	97.4-100.0
Valor Predictivo Negativo	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%)	



10. BIBLIOGRAFÍA

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. Castrodeza J, Ruiz-Muñoz P, Martínez-Quesada J, Posigo I, Herrero M, González-Sagrado; De Luis D, Martín B. Guisantes J. Allergic Hypersensitivity cannabis in patients with allergy and illicit drug users. *Allergologia et Immunopathologia* 2010
3. Estrada JL, Puebla MJ, de Urbina JJ, Matilla B, Prieto MA, Gozalo F. Generalized eczema due to codeine. *Contact Dermatitis* 2001; 44(3):185
4. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly 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
5. Torum P, Heller RF, Verma A. Potential population impact of changes in heroin treatment and smoking. *Eur J Public Health* 2009; 19: 28-31
6. Hogen Esch AJ, va der Heide S, van den Brink W van Ree JM, Bruybezel DP, Coenraads PJ. Contact allergy and respiratory/mucosal complaints from heroin (diacetylmorphine). *Contact Dermatitis* 2006; 54:42-9oyd IW. Tramadol and seizures. *Med J Aust* 2005 Jan 3; 182(1): 42-43
7. 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

8. 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
9. Edston E, van Hage-Hamsten M. Anaphylactoid shock- a common cause of death in heroin addicts?. *Allergy* 1997; 950-4
10. 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
11. Shaikh WA. Allergy to heroin. *BMJ* 1989 298:323
12. Agius R. Opiate inhalation and occupational asthma. *BMJ* 1988; 297(6662):1511-2
13. Hughes S, Calverley PM. Heroin inhalation and asthma. *BMJ* 1988; 297:1511-2
14. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31 (7):1014-20
15. 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
16. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45
17. 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

18. 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. Relation to the high and low incidence of NMBA anaphylaxis in Norway
19. 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
20. 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
21. 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
22. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Harboe T, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy* 2006; 61: 49-55
23. Harboe T, Johansson SGO, Florvaag E, Öman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62: 1445-50
24. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 419-27

25. Rodriguez A, Barranco R, Latasa M, de Urbina JJ, Estrada JL. Generalized dermatitis due to codeine. Cross-
26. Waley A. The opium war through chinese eyes. 1968
27. Mills J. Essays in modern imperialism and intoxication, c.1500-c. 1930. New York: Palmgrave MacMillan, 2007
28. ONUDD, Informe de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito 2011
29. "Papaver somniferum". Real Jardín Botánico: Proyecto Anthos
30. Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica, 2ª edición. Mc Graw Hill Interamericana (2001).
31. Maldonado R. y Valverde O. Analgésicos opiáceos en Historia de la Psicofarmacología. La revolución de la Psicofarmacología: Sobre el descubrimiento y desarrollo de los psicofármacos. Tomo II, F. López-Muñoz y C. Alamo. Editorial Médica Panamericana, pp. 995-1016(2006).
32. Archaeobotanical remains of psychoactive plants from prehistoric Iberia. An ethnobotanical and phytochemical approach to an interpretation of the evidence. Complutum 2006, vol.17: 7-24
33. CIE-10. Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y del Comportamiento, décima revisión. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992
34. First M.B. et al. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Edit. Masson. Barcelona 2002
35. Organización Mundial de la Salud. Informes técnicos 273, 1964

36. Edwards, G. *et al.* (1981). Nomenclature and classification of drug-and-alcohol-related problems: a WHO Memorandum. Geneva: *Bulletin of the World Health Organization*
37. Lexicon of Alcohol and Drug Terms. Organización Mundial de la Salud 1994.
38. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS and Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Professional, 2006: 547-590
39. Flórez J. Fármacos opiodes: Características farmacológicas. In: Ars Médica, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: 2007: 73-116
40. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5 ed. Madrid: Elsevier, 2004
41. Bravo L, Marhuenda E. Farmacoterapia de las adicciones. Manual de Farmacoterapia. Madrid: Elsevier España, S.A., 2005: 173-198
42. Bailey CP, Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(1): 60-68
43. Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(6): 424-434
44. Hendriks VM, van den BW, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JM. Heroin self-administration by means of "chasing the dragon": pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neurophychopharmacol* 2001; 11(3): 241-252
45. Coller JK, Christrup LL, Somogyin AA. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(2): 121-139

46. Bencharit S, Morton CL, Xue Y, Potter PM, Redinbo MR. Structural basis of heroin and cocaine metabolism by a promiscuous human drug-processing enzyme. *Nat Struct Biol* 2003; 10(5): 349-356
47. Gyr E, Brenneisen R, Bourquin D, Lehmann T, Vonlanthen D, Hug I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenously, orally and rectally administered diacetylmorphine in opioid dependents, a two-patient pilot study within a heroin-assisted treatment program. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38(10): 486-491
48. Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA et al. Pharmacokinetics of high dose morphine. *Pharmacol Ther* 2003; 74(4): 341-352
49. Lake CL, DiFazio CA, Moscicki JC et al. Reduction in halothane MAC: comparison of morphine and alfentanil. *Anesth Analg* 1985; 64: 807
50. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(1): 59-89
51. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(14): 1153-1193
52. Hall et al. The health and psychological effects of *cannabis* use. Monograph Series No 44. Commonwealth of Australia. 2001
53. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York : Lange Medical Books / McGraw-Hill, 2004: 497-516
54. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009 150(6): 387-395

55. Van Etten ML, Anthony JC. Comparative epidemiology of initial drug opportunities and transitions to first use: marijuana, cocaine, hallucinogens and heroin. *Drug Alcohol Depend* 1999; 54(2): 117- 125
56. Borges G, Walters EE, Kessler RC. Associations of substance use, abuse, and dependence with subsequent suicidal behavior. *Am J Epidemiol* 2000; 151(8): 781- 789
57. Carson HJ. Classes of drugs and their prevalence in multiple drug intoxication in suicides and accidents. *Leg Med (Tokyo)* 2008; 10(2): 92-95
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Toxicology testing and results for suicide victims 13 states, 2004. 55(46), 1245-1248. 24-11-2006. Atlanta, MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report
59. Astals M, Domingo-Salvany A, Buenaventura CC, Tato J, Vázquez JM, Martin-Santos R et al. Impact of substance dependence and dual diagnosis on the quality of life of heroin users seeking treatment. *Subst Use Misuse* 2008; 43(5): 612-632
60. Rodriguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sánchez-Niubo A, Torrens M. Psychiatric comorbidity in young heroin users. *Drug Alcohol Depend* 2006; 84(1): 48-55
61. Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-domínguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7): 1231: 1237

62. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, Pairedeau P, Armstrong D, Phillips T et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126(2): 170-175
63. Wang Y, Han TZ. Prenatal exposure to heroin in mice elicits memory deficits than can be attributed to neuronal apoptosis. *Neuroscience* 2009; 160(2): 330-338
64. Centeno C, Bruera E. Uso apropiado de opioides y neurotoxicidad. *Med P al* 1999. Vol 6:3-12
65. González Baron M, Ordoñez A. Dolor y cáncer: hacia una oncología sin dolor. Madrid. Ed Panamericana. 2003: 137-192
66. Christup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol scan* 1997 Jan; 41(1 Pt 2): 116-122
67. Smith MT. Neuroexcitatory effects of Morphine and hidromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000 Jul; 27 (7): 524-528
68. Wolf C, Mannion R. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964
69. Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nasic N. Seizures associated with intoxication and abuse of Tramadol. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(2): 143-146
70. Boyd IW. Tramadol and seizures. *Med J Aust* 2005 Jan 3; 182(1): 42-43
71. Villanueva L. Asta dorsal medular: ¿Cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev Soc Esp Dolor* 1998; 5: 52-69

72. Mimenza-Alvarado A, Muñoz-Alvarez J, Estañol-Vidal B, Tellez-Centeno J, García Ramos G. Neuropatías dolorosas: fisiología y tratamiento. *Rev Neurol* 2004; 39(4): 364-370
73. Gallagher R. Opioid-induced neurotoxicity. *Can Fam Phys.* 2007; 53: 426-427
74. E Bruera, L De Lima, Eds. Cuidados paliativos: Guías para el manejo clínico. 2ª ed. OMS-OPS. Pags: 35-40
75. Okon TR, George ML. Fentanyl-induced neurotoxicity and paradoxical pain. *J Pain Syntom Manage.* 2008 Mar; 35(3): 327-333
76. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol.* 2003. May-Jun; 1(1):53-63
77. Mercandante S. Dantrolene treatment of opioid-induced myoclonus. *Anesth Analg* 1995; 81: 1307-1308
78. Mao J. Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Clinical Update (IASP).* Feb 2008: Vol 16 (2): 1-4
79. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, et al. The rol of Ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent phine tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263-1269
80. Davis AM, Inturrisi CE. D-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1048-1053
81. Laxenaire, M. C, Mertes P M: Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France *Br J Anaesth* 2001; 87; 549
82. Mitsuhata, H., Hasegawa J, Matsumoto S, Ogawa R: The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the

- perioperative period in Japan: a survey with a questionnaire of 529 hospitals approved by Japan Society of Anesthesiology. *Masui* 1992; 41: 1825
83. Light K P, Lovell A T, Butt H, Fauvel, N, Holdcroft A: Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:151
84. Watkins J, Ward AM, Thornton J A. Adverse reactions to intravenous induction agents. *Br Med J* 1978 ; 2 ; 1431
85. Fisher M, Baldo B A: Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 263
86. Harboe T, A, Guttormsen B, Irgens, A, Dybendal, T, Florvaag E : Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005; 102; 897
87. Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A, Granel C, Sanosa J, Bartolomé B: Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7) *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002 ; 49; 286-93, 49:286
88. Mertes PM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France: Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanim* 2004; 23: 1133-1143
89. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva anesthesiol* 2004; 70: 285-291

-
90. Fisher MM, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspect diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 263-284
 91. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. Clinical presentations. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 249-258
 92. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, Husum B. Danish . Anaesthesia Allergy Centre: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1204–9
 93. Moneret-Vautrin D A., Kanny G: Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34; 233
 94. Mertes P M, Moneret-Vautrin D A : Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers." *Anesthesiology* 2007 ; 107 ; 245
 95. Moneret-Vautrin D. A, Gueant J L, Kamel, L, Laxenaire M C, .el Kholty S, Nicolas J P : Anaphylaxis to muscle relaxants:cross-sensitivit studied by radioimmunoassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82 (5 Pt 1): 745
 96. Ebo D G, Venemalm L, Bridts C H, Degerbeck F, Hagberg H, De Clerck L S, Stevens W J: Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool. *Anesthesiology* 2007; 107 ;253
 97. Mertes P. M, Laxenaire M C: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002) *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ; 23 ; 1133
 98. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez, F, Jacqmarcq O, Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P, de Blic J : Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center *Allergy* 2005: 60; 828

-
99. Baldo B A, Fisher M M, Pham N H: On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective." *Clin Exp Allergy* 2009; 39; 325
 100. Florvaag E, Johansson S G, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, Lundberg M: Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49; 437
 101. Fisher MM, Harle DG, Baldo BA. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy* 1991; 9:309-318
 102. Mertes P. M, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler W J, Demoly P: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15; 91
 103. Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH et al. Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool. *Anesthesiology* 2007; 107:253-259
 104. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practices. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15:1087-1097
 105. Kroigaard M, Garvey LH, Menne T, et al. Allergic reactions in anesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth* 2005; 95 :68-471
 106. Allombert-Marechal G, Vervloet D, Arnaud A, et al. Provocation tests to local anesthetics. *Presse Med* 1984; 13:1903-1904

-
107. Mata E, Guéant JL, Moneret vautrín DA, et al. Clinical evaluation of *in vitro* leukocyte histamine release in allergy to muscle relaxant drugs. *Allergy* 1992; 47: 471-476
 108. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodríguez RM, et al. Perioperative Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 429-251. *Rev Chil Anest* 2010; 39:36-52
 109. Baxter K. *Stockley's Drug interactions*. 8 ed. London: Pharmaceutical Press, 2008
 110. Colasanti B: Narcotic analgesics. In Craig C, Stitzel R, editors: *Modern Pharmacology* ed 3. Boston, Little, Brown, 1990
 111. Berridge; bodkin; Callaway; emrich; Gold; Gutstein; Mongan, Portenoy; Reynolds; Takano; Verebey; Walsh; Way. 47
 112. Murphy MR, Hug CC Jr. The anesthetic potency of fentaniy in terms of its reduction of enflurane. MAC. *Anesthesiologic* 1983; 59: A338
 113. Scamman FL. Fentanyl-O₂-N₂O rigidity and pulmonary compliance
 114. World Health organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, 2008
 115. Informe de la Comision Clínica de la DGPNSD sobre heroína. 2009. Moya C, González J, Sánchez A, alvarez C, Brime B, Sendino R, Farré M, Bobes J, Torrens M, Sanchís M, Flores J, Luna A, Díez E. Ministerio de Sanidad y Política Social. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid. Informes de la Comisió Clínica
 116. Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs* 2003; 63(1): 17-32

117. Cicero TJ, Inciardi JA, Muñoz A. Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain* 2005; 6:662
118. Rosenblum A, Parrino M, Schnoll SH, et al. Prescription opioid abuse among enrollees into methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2007; 90:64
119. Brands B, Blake J, Sproule B, et al. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73:199
120. Trafton JA, Oliva EM, Horst DA, et al. Treatment needs associated with pain in substance use disorder patients: implications for concurrent treatment. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73:23
121. Sigmon SC. Characterizing the emerging population of prescription opioid abusers. *Am J Addict* 2006; 15:208
122. Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(4): 210-218
123. Effective medical treatment of opiate addiction. National consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. *JAMA* 1998; 280:1936
124. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349 (10): 975-976
125. Bonci A, Bernardi G, Grillner P, Mercuri NB. The dopamine-containing neuron : maestro or simple musician in the orchestra of addiction? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:172

-
126. Aghajanian GK, Wang YY. Common alpha 2-and opiate effector mechanisms in the locus coeruleus: intracellular studies in brain slices. *Neuropharmacology* 1987; 26:793
 127. Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann emerg Med* 1991; 20:246
 128. Fahmy NR, Sunder N, Soter NA. Role of histamine in the hemodynamic and plasma catecholamine responses to morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:615
 129. Stork CM, Redd JT, Fine K, Hoffman RS. Propoxyfene-induced wide QRS complex dysrhythmia responsive to sodium bicarbonate, a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:179
 130. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23:802
 131. Ghoneim MM, Dhanaraj J, Choi WW. Comparison of four opioids analgesics as supplements to nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1984; 63:405
 132. Ramos JA, Fernández Ruiz J (2000b) Uso de los opioides a través de la historia. *Adicciones* 12, supl 2: 20-29
 133. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2010
 134. Substance Abuse & Mental Health Services Administration, SAMSHA's Office of Applied Studies (OAS), National Survey on Drug Use & Health (NSDUH) 2009
 135. OEDT, Informe anual 2009: el problema de la drogodependencia en Europa. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Lisboa

136. Informe de la encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (edades) 2007/08. Ministerio de Sanidad y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Octubre 2008
137. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2009: Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Delegación del Gobierno para El Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2009, Madrid
138. UNODC. Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. Informe mundial sobre las drogas, 2011. Resumen Ejecutivo
139. De la Fuente L, Brugal MT, Ballesta R, Bravo MJ, Barrio G, Domingo A et al. Metodología del estudio de cohortes del Proyecto Itinere sobre consumidores de heroína en tres ciudades españolas y características básicas de los participantes [Cohort study methodology of the ITINERE Project on heroin users in three Spanish cities and main characteristics of the participants]. Rev Esp Salud Pública. 2005; 79: 475-91
140. Hall W, Solowij N. Adverse health effects of non-medical *Cannabis* use. Lancet 2009; 374:1383-1391
141. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2007. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España
142. Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, Oppenkowski T, Stokes-Lampard H, Davey Smith G. Psychological and social sequelae of *Cannabis* and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. Lancet. 2004; 363:1579-88

143. Bargagli, A.M., Hickman, M., Davoli, M., *et al.* (2005): «Drugrelated mortality and its impact on adult mortality in eight European countries», *European Journal of Public Health* 16, pp. 198-202
144. Torum P, Heller RF, Verma A. Potential population impact of changes in heroin treatment and smoking. *Eur J Public Health* 2009; 19: 28-31
145. Hogen Esch AJ, va 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
146. 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
147. Hughes S, Calverley PM. Heroin inhalation and asthma
148. 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
149. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing
150. 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

-
151. 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
 152. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29:419-27
 153. Estrada JL, Puebla MJ, de Urbina JJ, Matilla B, Prieto MA, Gozalo F. Generalized eczema due to codeine. *Contact Dermatitis* 2001;44(3):185
 154. LEY 17/1967, DE 8 ABRIL. ESTUPEFACIENTES. (BOE núm. 86, de 11 abril 1967)
 155. Laemmly UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680-5
 156. Estrada JL, Puebla MJ, de Urbina JJ, Matilla B, Prieto MA, Gozalo F. Generalized eczema due to codeine. *Contact Dermatitis* 2001;44(3):185
 157. Armentia A. Adverse reactions to wine: think outside the bottle. *Curr Opin Allergy Immunol* 2008; 8:266-9
 158. Moneo I, Alday E, Ramos C, Curiel G. Occupational asthma caused by *Papaver somniferum*. *Allergol Immunopathol* 1993;21:145-8
 159. Gloor M, Kagi M, Wuthrich B. Poppy seed anaphylaxis. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:1434-7
 160. Frantzen B, Brocker EB, Trautmann A. Immediate-type allergy caused by poppy seed. *Allergy* 2000;55(1):97-8
 161. 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

162. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Allergy to poppy seed. *Allergy* 1993;48(4):295
163. Kutting B, Brehler R. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2000;55(6):585-6
164. Keskin O, Sekerel BE. Poppy seed allergy: a case report and review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(4):396-8



Papaver somniferum

