

Alergia a drogas de abuso en adolescentes

A. Armentia Medina(*), S. Martín-Armentia(*), P. del Villar(*), M. González Sagrado(), RM Conde Vicente(**), B. Martín-Armentia(***)**(*)Unidad de Alergia. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. (**)Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. (***)Unidad de apoyo a la investigación.

Resumen

En este manuscrito se describe un caso clínico de un adolescente que sufría desde los 11 años de edad cuadros graves de hipersensibilidad alérgica y anafilaxias, principalmente los fines de semana. Debido a su corta edad no se pensó al inicio que las drogas de abuso fueran los principales agentes causales, como después de un estudio alergológico complejo se reveló. Gracias a este paciente se pudo desarrollar una línea de investigación de alergia a drogas de abuso, y pudimos comprobar la elevada prevalencia en los adolescentes de este grave problema clínico debido a que el *Cannabis* es la droga ilegal más consumida por los jóvenes.

Se estudió la posible sensibilización alérgica a drogas, al considerar que las reacciones no sólo se deberían a causas tóxicas. Se pudo demostrar que la respuesta inmune y la toxicidad a las drogas están relacionadas y que el organismo responde con un mecanismo tóxico-inmunológico a las mismas.

El *cannabis* posee alérgenos que provocan una respuesta inmune en el organismo y puede ser un importante alérgeno en consumidores, incluidos los experimentales y ocasionales, muy frecuentemente adolescentes.

Dada la exposición social, médica y ocupacional cada vez más intensa a *Cannabis sativa*, se ha producido un aumento de la frecuencia de las reacciones alérgicas que, sin embargo, no se había visto acompañada del deseado aumento de conocimiento sobre la reactividad de alérgenos a *Cannabis*. No obstante, recientemente hemos identificado la secuencia peptídica del alérgeno principal (una proteína de transferencia lipídica (LTP) y hemos podido sintetizar un alérgeno recombinante a partir del ARN de hojas de *Cannabis sativa* L. spp *sativa* cv. *Kompolti* procedentes del jardín botánico de la Universidad de Bonn. Este extracto alergénico ha sido útil en el diagnóstico y prevención de la alergia a *cannabis*. En otro estudio posterior extractos de *Papaver somniferum* obtenidos de las semillas de la cápsula del opio se han utilizado en el diagnóstico de alergia a heroína y a otros opioides, lo que ha facilitado el diagnóstico prequirúrgico de alergia a analgésicos y anestésicos derivados del opio. Los dos hallazgos han constituido la base de patentes nacionales y europeas, y en la actualidad se están utilizando en muchos países del mundo.

Palabras clave: Drogas, cannabis, opio, heroína, cocaína, hipersensibilidad, alergia a drogas de abuso

Abstract

The case of a teenager who, from 11 years of age, suffered severe episodes of allergic hypersensitivity and anaphylaxis, mainly on the weekends, is described. Given the early age of onset, drugs of abuse as the main causative agents were not considered initially, as it was eventually revealed in a complex allergy study. This finding led to the development of a research line in allergy to drugs of abuse, where a high prevalence in adolescence was identified as *cannabis* is the most consumed illicit drug among young people. The possibility of allergic sensitization to drugs was studied, considering that the reactions are not only toxic related. It was demonstrated that there is a relationship between immune response and toxicity to drugs and the body responds with an immune-toxic mechanism to such agents. *Cannabis* contains allergens that trigger an immune response in the body, with the potential to be an important allergen in consumers, including experimental and occasional consumers, very often teenagers.

With the increasingly intense social, medical and occupational exposure to *Cannabis sativa*, there has been a rise in the frequency of allergic reactions, although unfortunately this has not been accompanied by augmented knowledge about the reactivity of allergens in *Cannabis*. The peptide sequence of the major allergen (a lipid transfer protein (LTP)) has been recently identified allowing for the synthesis of a recombinant allergen developed from RNA from leaves of *Cannabis sativa* L. *spp sativa* cv. *Kompolti* taken from the botanical garden of the University Bonn. This allergen extract has been useful in the diagnosis and prevention of allergy to *cannabis*. A later study employed extracts of *Papaver somniferum* obtained from seeds of the opium capsule, in the diagnosis of allergy to heroin and other opioids, facilitating preoperative diagnosis of allergy to analgesics and anesthetics derived from opium. Both findings have led to the establishment of Spanish and European patents and are currently being used in many countries around the world.

Keywords: *Drugs, cannabis, opium, heroin, cocaine, hypersensitivity, allergy to drugs of abuse*

Caso clínico

Paciente de 11 años de edad que fue remitido por su pediatra a nuestra Unidad de alergia por un cuadro de urticaria idiopática. Se repite los fines de semana y se acompaña de edema genital. Se realizan pruebas alergológicas de rutina y se evidencian unas pruebas cutáneas por prick positivas a pólenes de gramíneas (*lolium perenne*), pápula obtenida con diámetros de 10x10 mm). Se recomiendan antihistamínicos y medidas de prevención de alergia a pólenes.

A los 12 años es estudiado de nuevo por cuadro grave recidivante de urticaria y angioedema que se reproduce los fines de semana. Se realizan de nuevo pruebas y se evidencia positividad a pólenes y a látex. Se mide la inmunoglobulina específica (IgE) a látex 9.72 KU/L. Prick 20x24 mm. Se explican medidas de evitación y se retiran frutas con reactividad cruzada con látex (kiwi, aguacate, papaya, castaña, tropicales).

El paciente confiesa en privado estar enamorado desde los 11 años y tener relaciones sexuales los fines de semana con preservativo de látex, por lo que aconsejamos su evitación.

Caso clínico

Alergia a drogas de abuso en adolescentes

A los 13 años acude de nuevo por asma de difícil control, que empeora los fines de semana. En las pruebas se detectan Prick positivos a látex, (IgE 9.49 KU/L), Pólenes (IgE 12.3) y tabaco (IgE 16.3 KU/L). Se le aconseja dejar este hábito y se insiste también en la evitación del látex.

A los 14 años se realiza el cuarto estudio. En esta ocasión por anafilaxia en fin de semana e intento de suicidio. Látex (IgE 7.4 KU/L), tabaco (IgE 11 KU/L), tomate (15.3 KU/L).

Niega haber tenido contacto con látex o tabaco. Se atribuye a pizza con tomate. Se retira tomate de la dieta, pero persisten anafilaxias los fines de semana.

A los 15 años se realiza la quinta consulta por anafilaxia bifásica durante un concierto, que precisó ingreso en UVI. No refería ingesta de alimentos sospechosos. Había bebido alcohol y fumado. En esta ocasión se detectaron IgE positivas a tomate (92.9 KU/L), látex (59.7KU/L), tabaco (63.8KU/L). Se detecta un nuevo alérgeno: semilla de adormidera (50.6 KU/L). En este momento se sospecha que consume drogas de abuso, y el paciente así lo ratifica. Había consumido *cannabis* desde los 11 años, heroína desde los 14 y en sólo dos ocasiones cocaína. Se realizan pruebas con diferentes extractos de drogas y un análisis molecular por arrays de 112 alérgenos recombinantes y nativos. Se obtienen pruebas positivas en prick a *cannabis* 19x10. IgE 1,7 KU/L y a semilla de adormidera 10x10mm. IgE específica a *papaver somniferum*: 4,2 KU/L, siendo el prick e IgE a cocaína negativos.

El estudio molecular reveló sensibilización grave a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), y de estructura terciaria similar en *cannabis* y tomate (Figura 1).

El paciente es informado de que estas proteínas (LTPs) son altamente alergénicas y pueden causarle un cuadro muy grave de hipersensibilidad, posiblemente mortal, por lo que él decide dejar este consumo, permaneciendo asintomático hasta que ya a la edad de 20 años comienza a trabajar en una envasadora de aceite de semillas de girasol, sufriendo nueva anafilaxia. Se detecta LTPs positivas a semilla de girasol y se advierte a la inspección médica, pero no se reconoce su problema por especialistas laborales y el paciente pierde su trabajo.

Discusión del caso clínico

La importancia de este caso clínico es que fue el origen de una investigación sobre la posibilidad de alergia a drogas de abuso.

Los informes del Plan Nacional sobre Drogas en los últimos años, subrayaban importantes cambios en los patrones de consumo entre los que destacan el incremento de determinadas drogas, principalmente *cannabis*, heroína y psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas y nuevas drogas de diseño).

Era posible que las respuestas adversas a las drogas no fueran únicamente de tipo tóxico. Las drogas, son productos farmacológicamente activos como las penicilinas o los venenos de himenópteros, alérgenos para los que se ha demostrado respuestas de hipersensibilidad graves. En el caso de estos últimos, la inmunoterapia con venenos es altamente eficaz.

Sugerimos que las drogas podían poseer alérgenos vegetales similares a los de los pólenes y plantas, que provoquen también en población predispuesta una respuesta alérgica. Era posible que esta respuesta inmune y la toxicidad a las mismas estuvieran relacionadas y que el

organismo realmente responda con un mecanismo tóxico-inmunológico. La población joven es la más afectada por ambas enfermedades (alergia y dependencia) y pudiera existir un nexo de unión entre ellas. Por ello iniciamos una línea de investigación sobre este tema ⁽¹⁾.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a cocaína en grupos de pacientes consumidores de cocaína y otras drogas de abuso que acuden a ACLAD (Asociación Castellano-Leonesa de ayuda a drogodependientes) y en pacientes alérgicos atendidos en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Pensamos que si la detección de sensibilización a drogas 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 anestésicos derivados del opio y de la cocaína.

La justificación del trabajo fue lograr nuevos métodos que permitieran el diagnóstico de la hipersensibilidad a drogas de abuso incluso en momentos en que no se está consumiendo (que es la limitación de las técnicas actuales) y conocer factores predictivos de riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

Para concluirlo con éxito fue necesario una unión multicéntrica (Facultad de Farmacia, Departamento de Inmunología, Universidad del País Vasco, Sección de Alergología, Hospital Río Hortega, Asociación de ayuda a drogodependientes, SACYL y multidisciplinar (Alergia, Pediatría, Salud Pública, Toxicología, Inmunología, Médicos especialista en drogodependientes, Análisis Clínicos, técnicos de investigación).

Incluimos en el estudio 340 pacientes extraídos de una base de datos de 23.000 pacientes atendidos en la consulta de Alergia de nuestro Hospital que tenían respuesta positiva a drogas de abuso, pólenes, tabaco, tomate y látex como posibles alérgenos implicados por reactividad cruzada. Incluimos pacientes de la asociación de ayuda a drogodependientes (ACLAD) en los que habíamos demostrado respuesta alérgica positiva a drogas y también controles sanos de hemodonación en los que cualquier hipersensibilidad a alérgenos había sido descartada, como controles (figura 2). Realizamos en todos ellos pruebas "in vivo" con extractos de diferentes drogas y pruebas de provocación inhalativa y también in vitro (inmunodetecciones, western blott y análisis molecular por técnica de arrays (Figura 1). Demostramos que la determinación de anticuerpos IgE específicos a estas drogas tenía una elevada sensibilidad y especificidad ⁽¹⁾. (Figura 3).

Finalmente, hemos identificado la secuencia peptídica del alérgeno principal del *cannabis* (una proteína de transferencia lipídica (LTP) y hemos podido sintetizar un alérgeno recombinante a partir del ARN de hojas de *Cannabis sativa L. spp sativa cv. Kompolti* procedentes del jardín botánico de la Universidad de Bonn (Figura 3). Este extracto alérgico ha sido útil en el diagnóstico y prevención de la alergia a *cannabis* ^(2,3).

En otro estudio posterior extractos de *Papaver somniferum* obtenidos de las semillas de la cápsula del opio se han utilizado en el diagnóstico de alergia a opioides (Figuras 4 y 5), lo que ha facilitado el diagnóstico prequirúrgico de alergia a analgésicos y anestésicos opioides (4). Los dos hallazgos han promovido patentes nacionales y europeas, y en la actualidad se están usando mundialmente ⁽⁵⁻⁷⁾.

Como conclusión, se debe considerar a los adolescentes, sobre todo atópicos, como personas con riesgo de padecer hipersensibilidad a drogas de abuso (Figura 6). Esta posibilidad no debe de ser subestimada pese a su juventud.

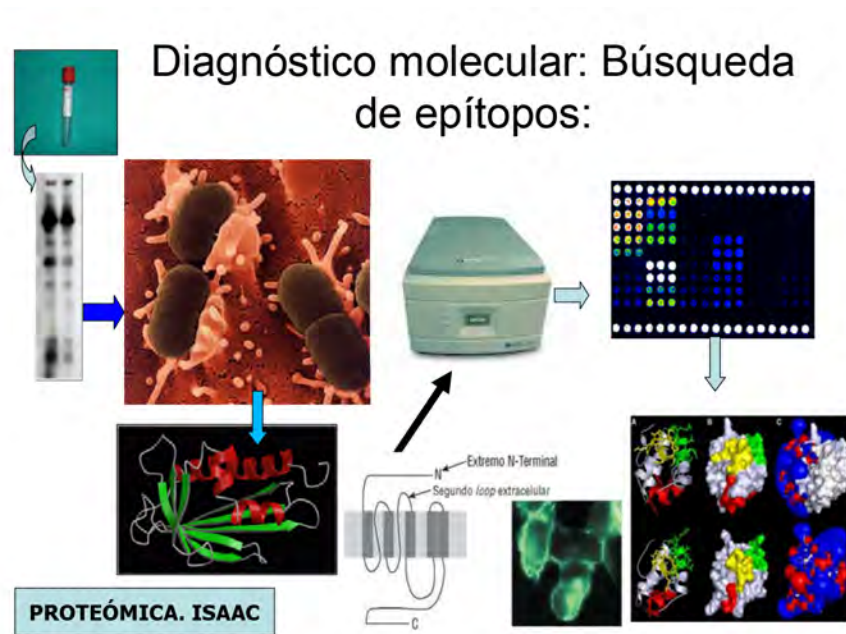
Se ha identificado la secuencia peptídica del alérgeno principal del *cannabis* (una proteína de transferencia lipídica (LTP) y se sintetizó un alérgeno recombinante a partir del ARN de hojas de *Cannabis sativa L. spp sativa cv. Kompolti* procedentes del jardín botánico de la Universidad de Bonn. Este extracto alérgico ha sido útil en el diagnóstico y prevención de la alergia a *cannabis*

Los extractos de *Papaver somniferum* obtenidos de las semillas de la cápsula del opio se han utilizado en el diagnóstico de alergia a opioides, lo que ha facilitado el diagnóstico prequirúrgico de alergia a analgésicos y anestésicos opioides

Los adolescentes, sobre todo atópicos, tienen riesgo de padecer hipersensibilidad a drogas de abuso. Esta posibilidad no debe de ser subestimada pese a la juventud

Figuras

Figura 1.
Análisis molecular con técnica de microarrays (ISAAC Thermofisher diagnostics, Sweden)



Detección de LTPs por microarrays

• Anafilaxia los fines de semana.



Figura 2.

Pacientes		
GRUPO DE PACIENTES	Número pacientes	Concluyeron el estudio
Consumidores habituales de <i>cannabis</i>	50	42
Alérgicos a <i>tabaco</i>	25	21
Alérgicos a <i>tomate</i>	25	25
Alérgicos a <i>pólenes de gramíneas</i>	40	34
Alérgicos a <i>látex</i>	18	18
Controles población sana hemodonación	180	180
Controles niños prematuros	20	20
TOTAL	358	340

Figura 3.

Resultados: Rentabilidad pruebas diagnósticas				
Prick cannabis			IgE cannabis	
Variable	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	92.7	83.5-100	88.1	77.1-99.1
Especificidad	87.1	82.9-91.2	96.0	93.6-98.5
VPP	51.3	39.3-63.4	77.1	64.1-90.0
VPN	98.8	97.2-100	98.2	96.4-99.9
Falsos positivos	36/319 (11.3%)		11/320 (3.4%)	
Falsos negativos	3/319 (0.9%)		5/320 (1.6%)	

Figura 4.



Figura 5.

Estructuras relacionadas

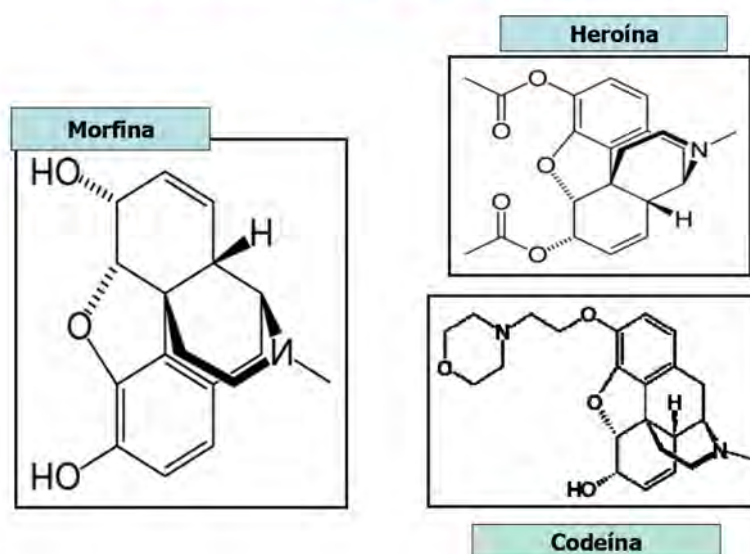


Figura 6.

EL cannabis es la droga ilegal mas consumida en el mundo



PREGUNTAS TIPO TEST

- 1. ¿Que pruebas diagnósticas pediría ante un adolescente que refiere un cuadro de disnea, urticaria, sensación de desvanecimiento y abdominalgia tras una fiesta con amigos?**
 - a) Test de alcoholemia
 - b) Triptasa sérica
 - c) Pruebas de alergia
 - d) Endoscopia
 - e) Las respuestas b y c son correctas

- 2. Las drogas de abuso (cannabis, heroína, cocaína) pueden dar clínica por un mecanismo:**
 - a) Únicamente tóxico
 - b) Pueden tener alérgenos que actúen por un mecanismo de hipersensibilidad
 - c) Sólo causan síndrome de abstinencia
 - d) Sólo causan dependencia
 - e) Si el consumo es ocasional o experimental no es necesario pensar en ningún mecanismo

Respuestas en la página 101

Bibliografía

1. Armentia A, Castrodeza J, Ruiz-Muñoz P, Martínez-Quesada J, Postigo I, Herrero M, Gonzalez-Sagrado M, de Luis D, Martín-Armentia B, Guisantes JA. Allergic hypersensitivity to cannabis in patients with allergy and illicit drug users. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Sep-Oct;39(5):271-9.
2. Armentia A, Martín B, Herrero M, HP Rish, Postigo I, Martínez J. Molecular diagnosis in cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 May-Jun;2(3):351-2.
3. Hans-Peter Rish, Alicia Armentia, Wolfram Lobin, Ingrid Sander. IgE binding properties of a recombinant lipid transfer protein from cannabis sativa (rCan s 3). *Annals of Allergy Clin Immunol* 2014 Aug;113(2):233-42014.
4. 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.
5. Armentia A, Pineda F, Palacios R. y cols. Utility of opium seed extract tests in preventing hypersensitivity reactions during surgery. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Jan-Feb;42(1):56-63.
6. Rish AP, Armentia A, Lobin W, Sander I, Gruning R, Raulf M, Varga R. A recombinant lipid transfer protein from cannabis sativa: IgE binding properties in patients with symptoms to cannabis, *Clinical and translational Allergy* 2014; 4: 57-8.
7. Armentia A, Pineda F, Martín-Armentia B, Palacios R. A useful method to detect opioid allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct;3(5):829-30 .