

La drogadicción y el sistema inmunológico

FABIOLA TORO

La presente revisión pretende reunir algunas de las evidencias existentes acerca del efecto de marihuana, morfina, heroína y cocaína sobre el sistema inmunológico. Se hace en primer lugar una breve introducción sobre los aspectos farmacológicos de cada una de estas drogas para luego presentar la información relacionada con parámetros inmunológicos bien sea en humanos, en modelos animales o *in vitro*. La conclusión general es que todas estas sustancias tienen acción moduladora sobre la expresión de receptores a nivel de las membranas celulares. El efecto de la cocaína parece ser de modulación positiva, es decir que mejora las respuestas lo cual se correlaciona con la poca evidencia de enfermedades de origen infeccioso en adictos a esta sustancia, a diferencia de los opiáceos y la marihuana. Es necesario, sin embargo, diseñar experimentos con un control más estricto de todas las variables involucradas en la drogadicción a fin de depurar resultados aparentemente contradictorios que impiden llegar a conclusiones definitivas.

PALABRAS CLAVES:
SISTEMA INMUNOLOGICO
MARIHUANA

MORFINA
HEROINA
COCAINA

INTRODUCCION

El consumo de sustancias psicoactivas es uno de los principales problemas que afectan al mundo entero en la actualidad. En Colombia, datos estadísticos de 1987 (1) señalan que la drogadicción ocupa el tercer lugar entre los problemas que agobian al país después del desempleo y la violencia. La sustancia más utilizada es la marihuana, seguida por el *basuco* y en tercer lugar por la cocaína, con una prevalencia de consumo de 11, 6 y 3 por cada mil individuos, para estas tres drogas respectivamente. La relación entre sexos masculino : femenino es de 6:1 para la marihuana y de 3:1 para cada una de las otras dos sustancias.

El fenómeno afecta principalmente a individuos adultos jóvenes con edades entre 16 y 37 años. Las regiones más comprometidas son la parte central y

LIC. FABIOLA TORO, Profesora, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Esta revisión trata de presentar un panorama general de la influencia de drogas psicoactivas como la marihuana, la morfina, la heroína y la cocaína sobre distintos parámetros del sistema inmunológico relacionados con la defensa frente a las infecciones. No se hará mención del *basuco* puesto que aún no se tienen informes al respecto y sólo en la actualidad se viene realizando un estudio en la Universidad de Antioquia, cuyos resultados están siendo preparados para publicación.

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

MARIHUANA

La marihuana es una sustancia que se obtiene de la planta *Cannabis sativa*. Su principal componente psicoactivo es el $\Delta 9$ tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ - THC) el cual, después de ser inhalado o inyectado, se metaboliza en el hígado con producción de otro compuesto psicoactivo, el 11 hidroxilo 9 tetrahidrocannabinol (11-OH-9-THC). Ambos se distribuyen en los tejidos ricos en lípidos, entre ellos el sistema nervioso central y sobre este último ejercen su actividad farmacológica. El mecanismo de acción a este nivel se desconoce, pero se postula una disminución en la actividad de las neuronas colinérgicas (2). La exposición de animales al $\Delta 9$ -THC induce cambios en el encefalograma y alteraciones morfológicas en diferentes regiones del cerebro asociadas con inhibición en la síntesis proteica y de ácidos nucleicos (3). La marihuana produce también efectos sobre los sistemas cardiovascular y pulmonar. En el primer caso se presenta taquicardia que se acompaña de un incremento en los niveles plasmáticos de catecolaminas (3). En el pulmón el consumo crónico de marihuana produce bronquitis, asma (2) y neumonía generalizada (3).

MORFINA Y HEROINA

Estos compuestos son péptidos opiáceos (tienen actividad analgésica y sedante). La morfina se obtiene del opio que a su vez proviene de la amapola. De la morfina se deriva la heroína, cuya acción es mucho más potente. En el organismo la heroína es metabolizada a monoacetil morfina y luego a morfina que, en última instancia, parece ser la responsable de la actividad farmacológica. Aunque el principal sitio de acción de la morfina es el sistema nervioso central, sólo una concentración baja de la droga atraviesa la barrera hematoencefálica. Durante la administración

intramuscular o intravenosa, la mayor parte se distribuye en otros órganos como el riñón, el pulmón, el hígado, el bazo y el músculo esquelético.

A nivel central, la morfina inhibe la liberación de acetilcolina de las neuronas cerebrales, disminuye la secreción de noradrenalina de algunas fibras simpáticas y bloquea los receptores M para la serotonina. El mecanismo de acción en este caso no está claro pero parece relacionarse con una depresión de la síntesis neuronal de AMPc inducida por la droga.

Otros efectos de los opiáceos se presentan en el tracto digestivo; también estimulan la liberación de histamina que es responsable en parte de la broncoconstricción, la vasodilatación y el prurito que se presentan durante su utilización (4).

COCAINA

La cocaína es una droga que se obtiene de las hojas del árbol de coca del cual se conocen dos especies: *Erythroxylum coca* y *Erythroxylum novogranatense*. En Colombia se cultiva principalmente esta última especie debido a las condiciones climáticas y de altitud requeridas para su crecimiento (5).

La cocaína es conocida químicamente como benzoil metil ecgonina. Dependiendo de que la concentración utilizada sea baja o alta, tiene actividad anestésica local o estimulante del sistema nervioso, respectivamente. Las propiedades anestésicas están relacionadas con una alteración en la bomba de sodio y potasio a nivel de la membrana celular, que impide la entrada de sodio (6). Su acción sobre el sistema nervioso involucra una alteración en la captación de aminas biogénicas como catecolaminas, especialmente noradrenalina (7), serotonina, dopamina y tiramina (8). Además, centralmente se estimula la secreción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), de endorfina beta y de corticoesteroides. Se postula que la droga o sustancias liberadas por su acción (epinefrina) tiene actividad sobre la hipófisis (9). Los efectos periféricos de la cocaína están mediados por la liberación de catecolaminas de la médula adrenal (10). Las rutas de administración de la droga son: intranasal, inhalada o intravenosa (11). Con base en un modelo animal se ha podido definir su metabolismo (8). En el organismo más del 90% es hidrolizada por una seudocolinesterasa del suero o por esterases hepáticas con producción de éster metílico de ecgonina y ácido benzoico. Un porcentaje menor es metabolizado en el hígado a través de una

vía oxidativa mediada por un citocromo P450 y una monooxigenasa que contiene dinucleótido flavin de adenina (FAD) para producir norcocaína, la cual se convierte rápidamente a N- hidroxinorcocaína y ésta a nitróxido norcocaína (un radical libre). En el proceso se generan radicales del oxígeno (anión superóxido y peróxido de hidrógeno) y se disminuyen los niveles de NADPH y de glutatión que hacen parte de un sistema de desintoxicación celular del peróxido de hidrógeno, lo cual permite la acumulación de radicales altamente tóxicos que pueden provocar necrosis hepática (12). Los elementos de este sistema de oxidación pueden hallarse en las mucosas y en el tejido cerebral, pero aún no se sabe si los efectos tóxicos de la cocaína en estos sitios se deben al mismo mecanismo que se presenta en el hígado (18). Asociadas al consumo de la cocaína se han descrito otras lesiones como: infartos en diferentes órganos, hemorragias, vasculitis (12), alteraciones pulmonares (13), aborto, malformaciones congénitas (14) y neuropatía óptica bilateral (11). Estudios en ratas muestran que la cocaína es tres veces más letal que la heroína (15).

ASPECTOS INMUNOLOGICOS

MARIHUANA

Para mostrar los efectos de la marihuana y de su componente psicoactivo sobre el sistema inmunológico, se presenta a continuación una serie de informes recopilados en una revisión hecha por Yahya y Watson en 1987 (16), que comprende estudios realizados en humanos fumadores de marihuana, en animales tratados con el componente psicoactivo e *in vitro* utilizando el $\Delta 9$ -THC. Los hallazgos en humanos son contradictorios, posiblemente por la dificultad para controlar variables como la cantidad de elementos que contiene la sustancia impura, la dosis utilizada, factores genéticos, ambientales, etc., mientras que los estudios hechos en animales e *in vitro* son más controlables y por lo tanto pueden dar información más certera sobre los efectos de esta droga en el sistema inmunológico.

En individuos fumadores crónicos de marihuana, la inmunosupresión está relacionada con una disminución en el número de los linfocitos T que forman rosetas con eritrocitos de carnero (rosetas E) y una depresión en la respuesta proliferativa de los linfocitos T estimulados con mitógenos (fitohemaglutinina

y concanavalina A) o con células alogénicas. Además, se presenta una disminución en la actividad de las células asesinas naturales (NK) y en la funcionalidad de las células fagocíticas. La respuesta humoral se encuentra alterada, con una disminución en los niveles séricos de IgG y un incremento en los de IgD. Sin embargo, existen informes de consumidores crónicos de la droga con una respuesta normal de los linfocitos T, una reacción positiva a las pruebas de hipersensibilidad retardada con dinitroclorobenceno (DNCB) y fagocitosis normal de *Candida albicans* por macrófagos.

El 9-THC administrado en animales tiene un efecto inmunosupresor: disminuye la respuesta de los linfocitos T a mitógenos, provoca disminución en la reacción de hipersensibilidad retardada con eritrocitos de carnero y mejora la supervivencia de injertos de piel. Inhibe, además, la actividad NK, la función de las células fagocíticas y la producción de interferón y suprime la respuesta primaria de anticuerpos contra glóbulos rojos de carnero. La hipo-respuesta humoral que se presenta en los animales expuestos al 9-THC se correlaciona con los hallazgos *in vitro* utilizando el mismo componente.

La inmunosupresión inducida por esta sustancia puede explicar el aumento en la susceptibilidad de los animales tratados con ella a desarrollar infecciones bacterianas y virales.

MORFINA Y HEROINA

La utilización de opiáceos induce una supresión de la respuesta inmune celular: disminuye el porcentaje de células T que forman rosetas E (17) y se afecta la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B estimulados con mitógenos, lo cual se correlaciona con una hipo-reacción a las pruebas en piel con PPD, candidina y antígeno del virus de las paperas (18). Tales alteraciones en el número y la función de los linfocitos T se corrigen si las células son tratadas con naloxone, droga que inhibe la unión del opiáceo al receptor neuronal. Esto demuestra que los linfocitos T tienen receptores para péptidos opiáceos semejantes a los del tejido nervioso (17).

Donahoe y Falek (19) presentaron informes sobre la disminución en la relación T ayudadores / T supresores-citotóxicos (Ta/Ts-Tcx) los cuales no son concluyentes de inmunosupresión inducida por los opiáceos debido al consumo simultáneo de varias drogas y a la falta de control de otros factores como la nutrición, la predisposición genética o las infeccio-

nes previas. Por otro lado, los mismos autores encontraron un aumento en el número de linfocitos CD4+ (TA) en adictos a la heroína, que se hace mayor a medida que aumenta el tiempo de utilización de la droga. Los opiáceos también afectan la actividad NK (20): la morfina inyectada en ratas por vía intravenosa o intracerebral induce un efecto supresor sobre la funcionalidad de estas células. Dicho efecto puede ser bloqueado con naltrexone, un antagonista opiáceo, lo cual sugiere que el fenómeno está mediado a través de receptores opiáceos. Un análogo de la morfina, la N-metil morfina, que no atraviesa la barrera hematoencefálica no tiene efecto en la actividad NK; por lo tanto se cree que la supresión está mediada a través del sistema nervioso central estimulando la liberación de hormonas como los corticoesteroides que afectan la función de estas células.

La inoculación de morfina en ratas deprime la actividad fagocítica y candidicida de los macrófagos peritoneales (21). Estudios *in vitro* con la misma sustancia muestran un aumento en la explosión respiratoria de los monocitos en estado de reposo, pero cuando las células se estimulan con zymosán o forbol miristato acetato (PMA), la respuesta se suprime. En el primer caso parece haber un efecto directo de la droga sobre los monocitos para mantenerlos activados; sin embargo, la supresión durante el estímulo puede ser un efecto indirecto mediado por acción del opiáceo sobre los linfocitos T, los cuales liberan un factor supresor que afecta a los monocitos (22). A su vez, los monocitos activados por la morfina liberan radicales del oxígeno y prostaglandina E (PgE2) que afectan funciones de las células T, como la producción de interferón gama (23).

El efecto de los opiáceos sobre la respuesta inmune humoral se ha demostrado mediante un estudio realizado en un grupo de sujetos adictos a la heroína (18), el cual revela un aumento en los niveles de IgM y de IgG en 87% y 63% de los casos respectivamente. En algunos se presentan niveles elevados de IgA y una mejor respuesta primaria de anticuerpos. Esta hipergamaglobulinemia podría explicarse por el aumento de las células CD4+ (19). Según un estudio reciente de Ameglio y col. (24), hasta un 81.7% de los adictos a la heroína presentan anticuerpos contra los antígenos de histocompatibilidad, que podrían producirse por el traspaso de células alogénicas en restos de sangre presentes en las jeringuillas, por modificación directa de los antígenos propios por

unión de la droga o de sus metabolitos a la membrana celular o por una activación policlonal de la producción de anticuerpos. Esto último explicaría también en parte la hipergamaglobulinemia hallada por otros investigadores (18). Las posibles implicaciones de lo anterior son: en primer lugar enfermedades autoinmunes, pero no se han reportado en estos pacientes; en segundo lugar alteración de la presentación de antígenos, lo cual podría conducir a la disminución de la linfoblastotransformación observada por Brown y col (18).

Los adictos a opiáceos manifiestan con frecuencia infecciones aparentemente provocadas por el uso de materiales contaminados para la inyección intravenosa. Son comunes la septicemia, las infecciones pulmonares y la endocarditis por *Staphylococcus aureus*, la hepatitis viral y la infección por el virus HIV-1 (19,25). En algunos casos se presenta tuberculosis o tétanos (25,26). La alta frecuencia de infección por *Staphylococcus aureus* puede ser debida a una autoinfección en individuos portadores de la bacteria en la nasofaringe; Tuazon y Sheagren (27) demostraron que en un grupo de drogadictos intravenosos la tasa de portadores era significativamente más alta que en los controles (27).

La depresión en la respuesta celular T, en la funcionalidad de las células fagocíticas y en la actividad NK debe jugar un papel importante en la aparición de estas infecciones y en el desarrollo de enfermedad neoplásica descrita en algunos casos (28,29).

COCAINA

Para analizar el efecto de la cocaína sobre el sistema inmunológico, se han realizado estudios en humanos, en animales e *in vitro*. Los resultados parecen contradictorios, pero ello puede más bien ser un reflejo de la doble actividad que esta sustancia tiene como anestésico y simpaticomimético. En adictos a la heroína el uso de cocaína reversa las alteraciones provocadas por el opiáceo en la formación de rosetas E por los linfocitos T. El efecto mejorador en este caso puede estar dado por su propiedad anestésica que impide la entrada de iones de sodio a la célula, los cuales parecen ser requeridos para el mecanismo a través del cual los opiáceos impiden el desplazamiento de los receptores en la membrana y, por lo tanto, la formación de rosetas (30).

En humanos, la administración intravenosa de cocaína mejora la actividad citotóxica de las células

NK y posiblemente su redistribución, ya que después de cinco minutos de la inoculación de la droga se encuentran aumentados los niveles circulantes de células con fenotipo LEU11. El efecto benéfico se atribuye a las catecolaminas (31).

En ratones BALB/c inoculados intraperitonealmente con diferentes dosis de cocaína, se encuentra que dosis altas mejoran la respuesta de anticuerpos para antígenos timo-independientes (polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* tipo III) en los animales machos y se aumenta hasta dos veces el número de células formadoras de placa para antígenos timo-dependientes (2,4 dinitrofenil) en las hembras. En ningún caso se presenta mayor susceptibilidad a infecciones por *Streptococcus pneumoniae* ni mayor predisposición al desarrollo de tumores, aún utilizando dosis tan elevadas que producen cambios en el comportamiento, disminución de peso, temblores y muerte (32).

Los estudios *in vitro* con cocaína muestran una disminución en la actividad NK (31) y en la respuesta proliferativa de los linfocitos T estimulados con mitógenos (33). En una concentración de 200 ug/ml, que no es tóxica para la célula, disminuye la respuesta proliferativa en un 75%. En dosis menores la respuesta es compleja. La supresión *in vitro* se explica por su acción anestésica sobre la permeabilidad iónica, ya que en este sistema las células estarían expuestas continuamente a la droga. *In vivo* posiblemente esto no ocurre debido a que la vida media de la cocaína es de dos horas y la acción sobre las células no sería permanente.

En general, parece que la cocaína no tiene un efecto inmunosupresor lo cual se correlaciona con el escaso número de informes sobre patología infecciosa en los sujetos consumidores de esta sustancia. Solamente se conoce un caso de septicemia por *Staphylococcus aureus* en un sujeto portador nasofaríngeo de la bacteria (34). El daño en la mucosa provocado por el abuso crónico de la droga, debido a sus efectos vasoconstrictores, por la presencia de sustancias contaminantes y, posiblemente, por un metabolismo local de la cocaína con generación de radicales oxidantes, podría ser la base para la diseminación de bacterias que colonizan el tracto respiratorio superior.

Aunque a lo largo de esta revisión se muestra supresión o mejoría de la respuesta inmune inducida por las drogas sicoactivas, el fenómeno parece más bien ser de inmunomodulación a nivel de re-

ceptores inhibiendo o facilitando el desplazamiento de estas moléculas en la membrana, de un estado de reposo a uno activado para reaccionar con diferentes ligandos. En ciertos casos los opiáceos inhiben este desplazamiento, mientras la cocaína lo activa; pero una activación crónica puede agotar las reservas de receptores y finalmente inhibir la respuesta. El estudio de la cinética del comportamiento de la morfina sobre la expresión de tres marcadores de los linfocitos T para el receptor de los glóbulos rojos de carnero, en la formación de rosetas E (CD2) y para el fenotipo ayudador (CD4) y supresor (CD8) respectivamente, muestra que el opiáceo inhibe inicialmente la expresión del CD2 y más tarde la de los otros dos. En el caso del CD4 el efecto varía con el tiempo, alternándose la expresión y la no expresión de esta molécula (19).

Los efectos inmunomoduladores de estas drogas pueden explicar, si no todos, por lo menos algunos hallazgos que parecen contradictorios cuando se estudia el comportamiento del sistema inmune frente a sustancias sicoactivas. Estas contradicciones aparentes podrían estar reflejando la falta de control de todas las variables involucradas en la drogadicción o, eventualmente, estarían indicando diferencias genéticas entre los individuos en cuanto a la susceptibilidad o la resistencia al efecto inmunosupresor de estas sustancias.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Jorge E. Ossa, por la asesoría en la preparación de este manuscrito.

SUMMARY

DROGADDICTION AND THE IMMUNE SYSTEM
This paper reviews some available evidence on the immunological effects of marijuana, morphine, heroine and cocaine. After a short introduction on the pharmacological aspects of these drugs, we present human, animal and *in vitro* data on different parameters related with the immune system. A general conclusion is that all these drugs modulate the expression of receptors on cellular membranes. Cocaine seems to be a positive modulator since it increases immune responses which agrees with

the fact that cocaine addicts do not frequently develop infectious problems. On the contrary, the other drugs seem to induce some immunosuppression and those with addiction to them present infections with a higher frequency. Nevertheless, before a final conclusion can be made, more studies carefully controlling all variables involved in drug addiction should be done in order to solve some of the apparent contradictions frequently found in the literature.

BIBLIOGRAFIA

1. TORRES Y, MURELLE L. Estudio nacional sobre alcoholismo y consumo de sustancias que producen dependencia, Colombia, 1987. Medellín: Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública; 1988: 1-216.
2. JAFFE JH. Drogadicción y abuso de drogas. En: GILMAN A, GOODMAN LS, RALL TW, MURAD F. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1986: 533-536.
3. COMMITTEE ON DRUGS. Marijuana. *Pediatrics* 1980; 65: 652-656.
4. BOWMAN WC, RAND MJ. Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a ed. México: Interamericana, 1984: 16.1-16.6, 16.13-16.14.
5. FORO SOBRE BASUCO, Bogotá, Junio 24, 1983. Resumen de ponencias. Bogotá: Asociación Colombiana de Toxicología y Farmacodependencia, 1983: 8 hojas.
6. BOWMAN WC, RAND MJ. Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a ed. México: Interamericana, 1984: 16.26-16.29.
7. BOWMAN WC, RAND MJ. Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a ed. México: Interamericana, 1984: 11.15
8. KLOSS MW, ROSEN GM, RAUCKMAN EJ. Cocaine mediated hepatotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 169-173.
9. MOLDOW RL, FISCHMAN AJ. Cocaine induced secretion of ACTH, beta endorphin and corticosterone. *Peptides* 1987; 8: 819-822.
10. CHIEUH CC, KOPIN IJ. Centrally mediated release by cocaine of endogenous epinephrine and norepinephrine from the sympathoadrenal medullary system of unanesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205: 148-154.
11. NEWMAN NM, DILORETO DA, HO JT, KLEIN JC, BIRNBUN NS. Bilateral optic neuropathy and osteolytic sinusitis. Complications of cocaine abuse. *JAMA* 1988; 259: 72-74.
12. PERINO LE, WARREN GH, LEVINE JS. Cocaine induced hepatotoxicity in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 176-180.
13. WEISS RD, GOLDHEIM PD, MIRIN SM, HALES CHA, MENDELSON JH. Pulmonary dysfunction in cocaine smokers. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1110-1113.
14. CHASOFF IJ, BURNS WJ, SCHNOLL SH, BURNS KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 666-669.
15. BOZARTH MA, WISE RA. Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self administration in the rat. *JAMA* 1985; 254: 81-83.
16. YAHYA MD, WATSON RR. Immunomodulation by morphine and marijuana. *Life Sciences* 1987; 41: 2503-2510.
17. McDONOUGH RJ, MADDEN JJ, FALEK A, et al. Alteration of T and null lymphocyte frequencies in the peripheral blood of human opiate addicts. *In vivo* evidence for opiate receptor sites on lymphocytes. *J Immunol* 1980; 125: 2539-2543.
18. BROWN SM, STIMMEL B, TAUB RN, KOCHWA S, ROSENFELD RE. Immunologic dysfunction in heroin addicts. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1001-1006.
19. DONAHOE RM, FALEK A. Neuromodulation by opiates and other drugs of abuse: Relationship to HIV infection and AIDS. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1988; 44: 145-157.
20. GALE RP, LIEBESKIND JC. Involvement of brain opiate receptors in the immune suppressive effect of morphine. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986; 83: 7114-7117.
21. TURBARO E, BORELLI G, GROCE C, CAVALLO G, SANTIAGELI C. Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656-666.
22. PETERSON PK, SHARP B, GEKKER G, BRUMMITT CH, KEANE WF. Opioid mediated suppression of cultured peripheral blood mononuclear cell respiratory burst activity. *J Immunol* 1987; 138: 3097-3912.
23. PETERSON PK, SHARP B, GEKKER G, BRUMMITT CH, KEANE WF. Opioid mediates suppression of interferon production by cultured peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1987; 80: 824-831.
24. AMEGLIO F, BENEDETTO A, MAROTTA P, et al. A high proportion of sera of heroin addicts possesses anti HLA class I and class II reactivity. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 46: 328-334.
25. CHERUBIN CE. Infectious disease problems of narcotic addicts. *Arch Intern Med* 1971; 128: 309-313.
26. SAPIRA JD. The narcotic addict as a medical patient. *Am J Med* 1968; 45: 555-588.
27. TUAZON CU, SHEAGREN JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. *J Infect Dis* 1974; 129: 725-727.
28. HARRIS PD, GARRET R. Susceptibility of addicts to infection and neoplasia. *N Engl J Med* 1972; 287: 310.
29. SADEGHI A, BEHMARD S, VESSELINOVITCH SD. Opium: a potential urinary bladder carcinogen in man. *Cancer* 1979; 43: 2315-2321.
30. DONAHOE RM, NICHOLSON JKA, MADDEN JJ, et al. Coordinate and independent effects of heroin, cocaine and alcohol abuse on T cell E rosette formation and antigenic marker expression. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 254-264.
31. VANDYKE C, STESIN A, JONES R, CHUNTHARAPAI A, SEAMAN W. Cocaine increases natural killer cell activity. *J Clin Invest* 1986; 77: 1387-1390.
32. HAVOS HF, DELLARIA M, SCHIFFMAN G, GELLER EB, ADLER MW. Effect of cocaine on the immune response and host resistance in BALB/c mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 83: 377-386.
33. KLEIN TW, NEWTON CA, FRIEDMAN H. Suppression of human and mouse lymphocyte proliferation by cocaine. En: BRIDGE TP, et al. Psychological, neuropsychiatric, and substance abuse aspects of AIDS. New York: Raven Press, 1988: 139-143.
34. SILVERMAN HS, SMITH AL. Staphylococcal sepsis precipitated by cocaine sniffing. *N Engl J Med* 1985; 312: 170.