

CASOS CLÍNICOS

Recibido: 12/12/16

Aprobado: 20/3/17

No conflicto de intereses

Cocaína adulterada con levamisol: reporte de tres casos clínicos

Carolina Juanena¹; Florencia Cappeletti¹; Antonio Pascale¹; Alba Negrin¹; Sebastián Durante²; Rafael Graciano³; Alfredo Rocha⁴

¹ Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

² Medicina Interna. Hospital Pasteur, Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). Uruguay.

³ Profesor Adjunto. Cátedra de Cirugía Plástica Reparadora y Estética de la Facultad de Medicina, Universidad de la República. Centro Nacional de Quemados (CENAQUE). Hospital de Clínicas. Uruguay.

⁴ Médico Jefe. Unidad de Cuidados Intensivos. Centro de Asistencia Médica de Young, Río Negro, Uruguay.

Correo electrónico: dracarolinajuanena@hotmail.com

Resumen

El consumo de clorhidrato y pasta base de cocaína en Uruguay tiene una prevalencia de vida del 6,9% y 0,7% respectivamente. Las complicaciones tóxicas secundarias al consumo dependen de la concentración del alcaloide así como de la presencia de adulterantes. El levamisol, antihelmíntico veterinario, reconocido adulterante de la cocaína en Estados Unidos (2003), fue detectado en Uruguay en el año 2013. Este adulterante genera complicaciones tales como neutropenia, vasculitis cutánea, glomerulonefritis, hemorragia pulmonar y leucoencefalopatía. Se describen los tres primeros casos clínicos de complicaciones por levamisol como adulterante de cocaína reportados al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. Los pacientes eran consumidores crónicos

con edades entre los 35 y 40 años. En los tres casos se objetivó un púrpura retiforme con centro necrótico asociado a anticuerpos ANCA positivos con tendencia a presentarse en lóbulos de orejas, mejillas y extremidades, tal como se reporta en las vasculitis por levamisol. Se reportó neutropenia asociada en un caso. Los tres pacientes presentaron anemia. Dos casos presentaron falla renal aguda. El tratamiento principal fue el cese del consumo, lo que produjo una reversión completa de las complicaciones. Todos requirieron debridación o injertos de piel, o ambos. Se discuten y analizan las complicaciones mencionadas así como el riesgo que conlleva la reexposición y los tratamientos propuestos para las mismas, tales como los factores de crecimiento de granulocitos, antibióticos de amplio espectro y los corticoides. Se requiere un alto índice de sospecha para vincular estas manifestaciones clínicas a la presencia de levamisol como adulterante de la cocaína.

Palabras clave: COCAÍNA
LEVAMISOL
VASCULITIS
NEUTROPENIA

Keywords: COCAINE
LEVAMISOLE
VASCULITIS
NEUTROPENIA

Introducción

El consumo de clorhidrato y pasta base de cocaína en Uruguay tienen una prevalencia de vida del 6,9% y 0,7% respectivamente⁽¹⁾. Las complicaciones tóxicas secundarias al consumo dependen de la concentración del alcaloide así como de la presencia de adulterantes⁽²⁾.

En la actualidad en Uruguay los principales adulterantes de cocaína y pasta base de cocaína, en muestras incautadas, son cafeína y levamisol⁽³⁾. El levamisol es un fármaco antihelmíntico de uso humano y veterinario que se ha detectado como adulterante de la cocaína en los últimos años. En la década de 1970 se utilizó como inmunomodulador en patologías inflamatorias y como adyuvante en oncología; estos tratamientos eran prolongados y se describieron efectos adversos entre los que se destacaron agranulocitosis y vasculitis⁽⁴⁾. Por esta razón, levamisol fue retirado del mercado desde comienzos de este siglo manteniéndose únicamente como antihelmíntico de uso veterinario⁽⁵⁾.

En Estados Unidos fue detectado como adulterante de la cocaína en 2003⁽⁶⁾, reportándose la primera serie de casos de agranulocitosis vinculada a levamisol en el año 2009⁽⁷⁾. Las complicaciones reportadas son principalmente hematológicas (neutropenia) y dermatológicas (vasculitis)^(8,11). Otras complicaciones descritas son renales

(glomerulonefritis), pulmonares (hemorragia alveolar) y neurológicas (leucoencefalopatía) ^(6,1214). En la región, los primeros casos de neutropenia y vasculitis se reportaron en Argentina en 2013⁽¹⁵⁾ y en Brasil en 2016⁽¹⁶⁾. En Uruguay se detectó como adulterante de la cocaína en el año 2013⁽¹⁷⁾, tanto en el clorhidrato de cocaína como en cocaínas fumables, es decir, complicaciones tanto para las vías intranasal, intravenosa y fumada^(6, 18).

El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) de nuestro país no había recibido notificaciones de complicaciones derivadas del consumo de cocaína adulterada con levamisol hasta el año 2016.

Objetivos

Se presentan los tres primeros casos clínicos de complicaciones por levamisol como adulterante de cocaína reportados al CIAT, describiéndose sus manifestaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos, así como el tratamiento instituido.

Casos clínicos

Caso 1. Paciente de 40 años, sexo masculino, consumidor de clorhidrato de cocaína esnifada de larga data. Montevideo. Comorbilidad psiquiátrica en tratamiento con neurolépticos y ansiolíticos. *Motivo de consulta:* lesiones máculo-equimóticas a nivel de miembros y glúteos de 48 horas de evolución. Fiebre de 39 °C, sin foco evidente. Consumo de 2 a 3 g de clorhidrato de cocaína días previos al inicio del cuadro. *Examen físico:*

lesiones máculo-equimóticas confluentes rojo-vinosas a nivel de miembros, tronco y glúteos, sin compromiso de cara (figura 1). Isquemia distal en dedos de manos y pies. Metabolitos de cocaína (benzoilecgonina) positivos en orina. Anemia normocítica normocrómica, leucopenia con neutropenia, plaquetopenia. Función renal normal. Biopsia de piel: vasculitis leucocitoclástica. Serología: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos antimieloperoxidasa (ANCA MPO) positivos, anticuerpos antinucleares (ANA) negativos. Recibió metilprednisolona 500 mg/día i/v durante tres días. Se realiza amputación de falange media y distal de tercer dedo de mano izquierda (figura 2). Buena evolución clínica con reversión completa de lesiones y normalización de recuento celular. Egres a los 28 días.

[Insertar figura 1 y 2]

Caso 2. Paciente de 40 años, sexo masculino, consumidor de clorhidrato de cocaína esnifada de larga data. Montevideo. Tabaquista intenso. *Motivo de consulta:* lesiones necróticas de piel de un mes de evolución asociado a consumo reciente de clorhidrato de cocaína. *Examen físico:* lesiones necróticas en región posterior de ambos brazos y anterior de muslos y pabellón auricular, respetando tórax y abdomen (figura 3). No se realizó detección de metabolitos de cocaína (benzoilecgonina) en orina. Anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia. Injuria renal aguda. Biopsia de piel: vasculitis leucocitoclástica. Serología: ANCA

positivos. Ingresa al Centro Nacional de Quemados (CENAQUE) donde se realiza inicialmente limpieza quirúrgica de lesiones necróticas (escarectomía) (figura 4). Recibe prednisona 40 mg/día v/o desde su ingreso al CENAQUE, con descenso progresivo en evolución. Recibió transfusión de un concentrado de glóbulos rojos y ciprofloxacina por sobreinfección a *Pseudomona aeruginosa*. A los 15 días de su ingreso en CENAQUE se realizan autoinjertos de piel. Egres a los 22 días de internación.

[Insertar figura 3 y 4]

Caso 3. Paciente de 36 años, sexo masculino, consumidor de clorhidrato de cocaína esnifada de larga data. Paysandú. *Motivo de consulta:* lesiones máculo-equimóticas y necróticas en cara y miembros de pocas horas de evolución. Ingres a en centro de tratamiento intensivo de Young (Río Negro). Consumo de 2 g de clorhidrato de cocaína 12 horas antes del inicio del cuadro. *Examen físico:* necrosis extensa de pabellones auriculares, mejillas y nariz (figura 5). Múltiples equimosis en miembros, extensa necrosis en miembro superior izquierdo (figura 6). Sedado y ventilado por excitación psicomotriz, secreciones hemáticas a través del tubo endotraqueal. Metabolitos de cocaína (benzoilecgonina) positivos en orina. Levamisol en orina: negativo. Anemia normocítica normocrómica. Leucopenia sin neutropenia. Injuria renal aguda. Biopsia de piel: necrosis

epidérmica asociada a vasculitis con trombos fibrinoides. Serología: ANA positivos, ANCA MPO positivos, aFL positivos. Fue extubado a los cinco días del ingreso. Recibió metilprednisolona i/v 1 g/día durante cinco días y luego prednisona v/o 40 mg/día con descenso gradual. Antibioticoterapia de amplio espectro y dos transfusiones de concentrados de glóbulos rojos. A los 15 días del ingreso se realiza escarectomía y se traslada a CENAQUE donde se realiza autoinjerto de piel parcial. Buena evolución con alta a los 20 días, persistiendo con injuria renal y anemia, control ambulatorio.

[Insertar figura 5 y 6]

Discusión

El reporte creciente de casos clínicos por complicaciones atribuibles a levamisol evidencia un aumento en la presencia de este adulterante a nivel mundial. En el año 2009 la DEA (Drug Enforcement Administration, por su sigla en inglés) estimaba que el 69% de la cocaína en Estados Unidos estaba adulterada con levamisol⁽⁶⁾. En nuestro país, un informe del Instituto Técnico Forense reportaba levamisol en el 73,3% de las muestras incautadas en mayo de 2016⁽³⁾, sin embargo, no se habían reportado casos al CIAT. Presumiblemente la ausencia de síntomas de intoxicación aguda por cocaína en estos pacientes, asociado a las manifestaciones clínicas poco habituales en consumidores, puede ser en parte responsable de la falta de reportes.

Varias son las hipótesis que buscan explicar el agregado de levamisol como adulterante. Estudios experimentales en animales mostraron la potenciación del efecto de la cocaína por el levamisol *in vivo* al incrementar la concentración de dopamina en el sistema nervioso central. Asimismo se plantea que es capaz de activar los sistemas nicotínicos, opioide y monoaminérgico^(19,20). Se ha detectado en humanos un metabolito del levamisol, el aminorex, con efecto de tipo anfetamínico⁽²¹⁾.

En nuestra serie todos los pacientes eran consumidores de clorhidrato de cocaína de larga data, con edades entre los 35 y 40 años, tal como ocurre en otras series⁽⁶⁾. En los tres casos la presentación clínica fue un púrpura retiforme predominando en dos casos lesiones necróticas características en lóbulos de orejas, nariz, mejillas y extremidades de forma bilateral, tal como se reporta en las vasculitis por levamisol^(10,18). Si bien en el caso 1 la presentación clínica fue menos severa, la necrosis en un dedo requirió amputación. La vasculitis cutánea se asoció a anticuerpos ANCA positivos en los tres casos, tal como se describe en reportes internacionales^(8,10,14,18). La biopsia de las lesiones en la bibliografía internacional evidencia una vasculitis leucocitoclástica, vasculopatía trombótica oclusiva o vasculitis con trombosis, como ocurrió en los tres casos reportados. Se plantea que el daño vascular sea consecuencia del depósito de inmunocomplejos o anticuerpos generando una hipercoagulabilidad que determina trombosis y

necrosis cutánea^(5,10). Esta patología puede ser difícil de diferenciar de otras vasculitis (granulomatosis de Wegener, púrpura trombocitopénico idiopático, poliarteritis nodosa, síndrome antifosfolípido, entre otros), por lo que es frecuente que el diagnóstico se realice excluyendo las mismas y analizando los marcadores humorales^(6,10,16,18). En esta serie se reportó neutropenia en un único caso con resolución espontánea, evolución acorde con casos reportados⁽⁶⁾. Esta es una patología poco frecuente en la población general; sin embargo, la agranulocitosis inducida por levamisol como adulterante es frecuente, en una revisión de 203 casos clínicos fue la complicación más reportada⁽⁶⁾. El mecanismo propuesto es la activación del sistema inmune generando autoanticuerpos contra antígenos de membrana de los neutrófilos (ANCA)⁽⁶⁾. La presencia de estos autoanticuerpos no ocurre en todas las personas expuestas a levamisol, por lo que podría relacionarse con una predisposición genética vinculada al genotipo HLA B27^(6,22). Se describe leucopenia y neutropenia de grado variable, con recuperación espontánea posterior al cese de la exposición en cinco a diez días^(5,6). Se han descrito otras complicaciones hematológicas vinculadas a levamisol, como plaquetopenia y anemia normocítica normocrómica secundarias al proceso inflamatorio e inmunomediado⁽⁶⁾. Los tres casos clínicos presentaron anemia. Dos casos presentaron injuria renal aguda, descrita como complicación secundaria a los fenómenos vasculíticos^(14,16).

Si bien es una complicación infrecuente, la injuria renal aguda puede desencadenar insuficiencia renal crónica⁽²³⁾. El hallazgo de metabolitos de cocaína confirma la exposición reciente. La detección de levamisol en orina es difícil debido a su vida media corta (5 horas), por lo que su ausencia no descarta la exposición^(6,15). En esta serie se realizó con resultado negativo en un solo caso cinco días después del último consumo. Las complicaciones de los casos clínicos se resumen en la tabla 1. [Insertar tabla I]

El diagnóstico de complicaciones vinculadas a levamisol requiere un alto índice de sospecha. La presencia de lesiones cutáneas de tipo púrpura retiforme con lesiones necróticas extensas, de afectación bilateral, localizadas particularmente en extremidades, nariz, mejillas y orejas, requiere la pesquisa de consumo de clorhidrato de cocaína o cocaínas fumables mediante la anamnesis y detección de metabolitos de cocaína en orina. De confirmarse dicha exposición, la neutropenia y la detección de anticuerpos en sangre del paciente son marcadores de las complicaciones inducidas por levamisol. La presencia de dichos anticuerpos es muy frecuente tanto en la vasculitis como en la neutropenia y la injuria renal aguda, por lo que resulta clave su determinación; los anticuerpos ANCA (citoplasmáticos y perinucleares) y anticuerpos antinucleares (ANA) son los más frecuentemente hallados, si bien no existe un patrón específico

descrito a la actualidad⁽⁶⁾. Se ha planteado que el anticuerpo antielastasa humana es sensible y específico para la vasculitis por levamisol^(5,6). Asimismo se han detectado anticuerpos antiproteinasa 3 (anti PR3), antimieloperoxidasa (anti MPO), anticoagulante lúpico, anticardiolipina y descenso del complemento^(5,6). El hemograma confirma la presencia de neutropenia, como hallazgo característico, con anemia o plaquetopenia asociadas, o ambos. La realización de una biopsia de piel permite acercarse aún más al diagnóstico etiológico si se trata de una vasculitis leucocitoclástica o microangiopatía trombótica; la biopsia de médula ósea puede mostrar un descenso en la producción de todas las series^(5,6,15).

Si bien la base del tratamiento de estas complicaciones es la abstinencia a cocaína, en la vasculitis el uso de corticoides se asocia con una respuesta favorable evitando la progresión de las lesiones. La antibioterapia está indicada en pacientes con neutropenia o en aquellos en que la extensión de las lesiones conlleve riesgo de infección. En general, las alteraciones hematológicas no requieren tratamiento específico; el factor estimulante de las colonias de granulocitos se indica en los casos de neutropenia febril con un recuento inferior a $100/\text{mm}^3$ ^(10,15). La escarectomía y los autoinjertos se plantean en lesiones necróticas extensas, tal cual ocurrió en los casos 2 y 3. Se plantea que la exposición crónica a levamisol como adulterante de la cocaína es causante de las manifestaciones inmunomediadas, sin clara

relación con la dosis ni el tiempo de consumo⁽⁶⁾. La abstinencia a cocaína constituye un elemento central para evitar la reiteración del cuadro⁽⁶⁾.

La evaluación medico-toxicológica de los consumidores de drogas de abuso siempre requiere un alto índice de sospecha para vincular casos clínicos poco frecuentes a la presencia de adulterantes, como ocurrió en esta serie. En Uruguay, el CIAT realiza actividades de toxicovigilancia con el fin de reducir la morbimortalidad relacionada con el consumo de sustancias. En la actualidad la elevada prevalencia de levamisol como adulterante de la cocaína en Uruguay nos obliga a despistar en la anamnesis y en el examen físico de un consumidor la presencia de complicaciones como la vasculitis de piel así como la detección temprana de neutropenia mediante solicitud de hemograma y anticuerpos.

Agradecimientos

A la Prof. Agda. Dra. Raquel Di Stefano, Cátedra de Cirugía Plástica Reparadora y Estética de la Facultad de Medicina, Universidad de la República. Centro Nacional de Quemados (CENAQUE).

Al Dr. Gonzalo Silveira. Residente Clínica Médica 2, Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay.

Bibliografía

1. Uruguay. Junta Nacional de Drogas. VI encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas: datos preliminares. Montevideo: Junta Nacional de Drogas, 2015. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/vi_encuesta_hogares_2015.pdf [Consulta: 7 junio 2016].
2. Pascale A, Hynes M, Cumsille F, Bares C. Consumo de pasta base de cocaína en América del Sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. Washington, DC: OEA,

2014. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/oid/pubs/pbc.pdf>. [Consulta: 13 setiembre 2016].
3. Uruguay. Junta nacional de Drogas. Observatorio Uruguayo de Drogas. Sistema de alerta temprana en drogas informa sobre adulteración de cocaína con levamisol. Montevideo: Junta Nacional de Drogas, 2016. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=3488:sistema-de-alerta-temprana-en-drogas-satdrogas-informa-sobre-adulteracion-de-cocaina-con-levamisol&catid=14:noticias&Itemid=59. [Consulta: 12 noviembre 2016].
 4. Williams GT, Johnson SA, Dieppe PA, Huskisson EC. Neutropenia during treatment of rheumatoid arthritis with levamisole. *Ann Rheum Dis* 1978; 37(4):366-9.
 5. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(6):581-6.
 6. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50(4):231-41.
 7. Centers for Disease Control and Prevention. Agranulocytosis associated with cocaine use - four States, March 2008-November 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(49):1381-5.
 8. Belfonte CD, Shanmugam VK, Kieffer N, Coker S, Boucree S, Kerr G. Levamisole-induced occlusive necrotising vasculitis in cocaine abusers: an unusual cause of skin necrosis and neutropenia. *Int Wound J* 2013; 10(5):590-6.
 9. Buchanan JA, Oyer RJ, Patel NR, Jacquet GA, Bornikova L, Thienelt C, et al. A confirmed case of agranulocytosis after use of cocaine contaminated with levamisole. *J Med Toxicol* 2010; 6(2):160-4.
 10. Lawrence LA, Jiron JL, Lin HS, Folbe AJ. Levamisole-adulterated cocaine induced skin necrosis of nose, ears, and extremities: case report. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014; 5(3):132-6.
 11. Jadhav P, Tariq H, Niazi M, Franchin G. Recurrent thrombotic vasculopathy in a former cocaine user. *Case Rep Dermatol Med* 2015; 2015:763613.
 12. Roca-Argente L, Moll-Guillen JL, Espí-Reig J, Blanes-Julia M, García-Martínez AM, Pujol-Marco C, et al. Membranous glomerulonephritis and cellular crescents induced by levamisole-

- adulterated cocaine abuse: a case report. *Ann Transl Med* 2015; 3(18):271.
13. Vosoughi R, Schmidt BJ. Multifocal leukoencephalopathy in cocaine users: a report of two cases and review of the literature. *BMC Neurol* 2015; 15:208.
 14. Baptiste GG, Alexopoulos AS, Masud T, Bonsall JM. Systemic levamisole-induced vasculitis in a cocaine user without cutaneous findings: a consideration in diagnosis. *Case Rep Med* 2015; 2015:547023.
 15. Pellegrini D, Young P, Grosso V, Massa M, Bruetman JE. Agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína. *Medicina (B. Aires)* 2013; 73(5):464-6.
 16. Veronese FV, Dode RS, Friderichs M, Thomé GG, da Silva DR, Schaefer PG, et al. Cocaine/levamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune glomerulonephritis. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49(5):e5244.
 17. Hikichi N, Bonda J, Lerena E. Adulterantes de cocaína: levamisol y fenacetina: presencia en huesos y otras muestras forenses. Resúmenes del IX Congreso Regional Latinoamericano de TIAFT, URUTIAFT. *Cienc Forense Latinoam* 2013; (Supl): 68.
 18. Chung C, Tumeh PC, Birnbaum R, Tan BH, Sharp L, McCoy E, et al. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia--a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4):722-5.
 19. Tallarida CS, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole enhances the rewarding and locomotor-activating effects of cocaine in rats. *Drug Alcohol Depend* 2015; 149:145-50.
 20. Tallarida CS, Egan E, Alejo GD, Raffa R, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole and cocaine synergism: a prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo. *Neuropharmacology* 2014; 79:590-5.
 21. Karch SB, Mari F, Bartolini V, Bertol E. Aminorex poisoning in cocaine abusers. *Int J Cardiol* 2012; 158(3):344-6.
 22. Buxton JA, Omura J, Kuo M, Ross C, Tzemis D, Purssell R, et al. Genetic determinants of cocaine-associated agranulocytosis. *BMC Res Notes* 2015; 8:240.
 23. Sirvent AE, Enríquez R, Andrada E, Sánchez M, Millán I, González C. Glomerulonefritis necrosante en el síndrome por consumo de cocaína y levamisol. *Nefrología (Madr)* 2016; 36(1):76-8.

Figura 1. Lesiones máculo-equimóticas confluentes rojo-vinosas a nivel de miembros inferiores.

Figura 2. Muñón de amputación de tercer dedo de mano izquierda.

Figura 3. Área cruenta en región posterior de brazo derecho, luego de escarectomía.

Figura 4. Áreas cruentas en cara anterior de ambos muslos previo al autoinjerto de piel.

Figura 5. Necrosis extensa de pabellones auriculares, mejillas y nariz.

Figura 6. Extensa placa necrótica en la cara posterior del brazo izquierdo.

Tabla 1. Complicaciones del consumo de cocaína adulterada con levamisol en esta serie de casos.

Paraclínica	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hb* (g/l)	9,9	6,1	7,8
GB† (/mm ³)	1260	6900	3300
Neutrófilos (/mm ³)	460	----	1782
Plaquetas (/mm ³)	79.000	322.000	180.000
Azoemia (mg/l)	0,19	0,52	1,37
Creatininemia (mg/dl)	0,79	1,26	4,36

ANCA MPO ‡	Positivo	Positivo	Positivo
ANA §	Negativo	-----	Positivo
aFL ¶	-----	-----	Positivo
Biopsia de piel	Vasculitis leucocitoclástica	Vasculitis leucocitoclástica	Necrosis epidérmica asociada a vasculitis con trombos fibrinoides
Benzoilecgonina en orina	Positivo	-----	Positivo
Levamisol en orina	-----	-----	Negativo

*Hemoglobina †Glóbulos blancos ‡ Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos mieloperoxidasa §Anticuerpos antinucleares ¶ Anticuerpos antifosfolipídicos

