

AGRANULOCITOSIS POR LEVAMISOL ASOCIADO A COCAÍNA

DÉBORA PELLEGRINI, PABLO YOUNG, VERÓNICA GROSSO, MARÍA MASSA, JULIO E. BRUETMAN

Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen La neutropenia en usuarios de cocaína es una condición de reciente reconocimiento en distintos países. Se debe a la utilización del levamisol, una antigua droga antiparasitaria e inmunomoduladora, como agente de corte. Presentamos el caso de un paciente con agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína y una revisión de las características del cuadro, así como del control de estos pacientes. También se tratan los motivos vinculados al agregado cada vez más frecuente de levamisol a la cocaína. Este es el primer caso descrito en nuestro país, si bien es probable que existan muchos casos no reconocidos o no comunicados de esta enfermedad.

Palabras clave: cocaína, levamisol, agranulocitosis, neutropenia

Abstract *Agranulocytosis induced by levamisole in association to cocaine.* Agranulocytosis in cocaine users is a worldwide recently recognized condition. It is due to the utilization as cutting agent of levamisole, an ancient antiparasitic and immunomodulator drug. We describe the case of a patient with agranulocytosis induced by levamisole in association to cocaine and we review clinical and biochemical characteristics of the clinical picture, as well as the management of these patients. We also analyze the reasons related to a more and more frequent practice, the addition of levamisole to cocaine. This is the first case described in our country, although it is probable that there are many not recognized or not described cases related to this pathology.

Key words: cocaine, levamisole, agranulocytosis, neutropenia

La cocaína es la droga de abuso más utilizada en América del Sur. Argentina posee la tasa más alta de prevalencia de esta adicción en Sudamérica, habiendo crecido desde 1.9% en 1999 a 2.6% en 2006 entre la población de 12-65 años según un estudio de la Oficina de Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (ONUDD) y de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD)¹. Las consecuencias que acarrea el consumo de cocaína son variadas, pudiendo afectar distintos aparatos o sistemas². Recientemente comenzaron a surgir en diferentes países reportes de agranulocitosis en usuarios de este estupefaciente, lo que derivó en la investigación que puso en evidencia la presencia de levamisol como aditivo en la mayor parte de las muestras de cocaína. El levamisol es el responsable del efecto neutropenizante que presentan algunos usuarios de la droga. Se presenta un caso de neutropenia febril inducida por levamisol asociado a cocaína.

Caso clínico

Hombre de 36 años con antecedente de tabaquismo de 22 paquetes/año, adicción a cocaína (2-3 gramos/día por vía transnasal) y consumo ocasional de ketamina, éxtasis, ácido lisérgico y marihuana. Entre sus antecedentes familiares se destacaba el padre enolista, fallecido por infarto agudo de miocardio y un hermano por suicidio a los 36 años quien consumía cocaína. Su medicación habitual consistía en 2 miligramos (mg) de clonazepam cada 12 horas. Había permanecido internado en otro centro 4 meses antes por neutropenia febril con probable foco respiratorio, por lo que recibió tratamiento antibiótico y 2 aplicaciones de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). No se realizaron estudios de médula ósea. Presentó hemogramas normales en los controles ambulatorios. Consultó por un cuadro de 7 días de evolución caracterizado por catarro de vías aéreas superiores, agregándose fiebre de hasta 38.5° asociado a pirogenemia en las últimas 24 horas. Al examen físico se encontraba lúcido, con buena perfusión periférica, con una presión arterial de 100/60 mm Hg, frecuencia cardíaca 90 por minuto, frecuencia respiratoria 16 por minuto, saturometría de pulso 98% al aire ambiente y temperatura axilar de 38°. Como datos positivos, exhibía una lesión ulcerada aftoide en la mucosa yugal derecha y las amígdalas eran hipertroficadas y eritematosas. Presentaba adenomegalias submaxilares dolorosas a la palpación. El resto del examen físico no ostentaba hallazgos patológicos. Los exámenes de laboratorio mostraron un hematocrito de 38%, 1 400 glóbulos blancos por mm³ con 4% (56) segmentados (normal entre 4 000-10 000 por mm³), 332 000 plaquetas mm³, láctico deshidrogenasa 395 mg/l (normal < 690 mg/l) y la proteína C reactiva 22.4 (normal < 0.3). El hepatograma,

Recibido: 13-VII-2012

Aceptado: 9-X-2012

Dirección postal: Dra. Débora Pellegrini, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4304-3393 e-mail: debopellegrini@hotmail.com

la creatin-fosfoquinasa, la función renal, el coagulograma y el sedimento urinario fueron normales. El estudio toxicológico en orina fue positivo para cocaína y benzodiazepinas. Se realizaron hemocultivos, urocultivo, hisopado nasofaríngeo, serologías para virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, toxoplasmosis, IgG e IgM anticápside del virus de Epstein Barr (VCA), factor reumatoideo y VDRL, todos con resultados negativos. Se realizó una tomografía computada de macizo facial y tórax que evidenció ocupación de senos maxilares y celdillas etmoidales, engrosamiento mucoso en senos esfenoidales y frontales y adenomegalias submaxilares bilaterales. No presentaba infiltrados pleuroparenquimatosos ni adenopatías mediastinales.

Se interpretó el cuadro como neutropenia febril con probable foco sinusal y mucoso, iniciándose tratamiento con cefepime 2 gramos cada 8 horas, oseltamivir 75 mg cada 12 horas, fluconazol 200 mg/día y aciclovir 400 mg cada 8 horas, así como G-CSF 300 mg/ día. Presentó excitación psicomotriz por síndrome de abstinencia que requirió lorazepam 4 mg cada 8 horas. Al tercer día de internación se realizó punción aspiración de médula ósea que informó médula normocelular con ausencia de progenie granulocítica e incremento relativo de células plasmáticas y megacariocitos, con presencia de cambios megaloblásticos. Por persistencia de la neutropenia y los registros febriles al cuarto día de internación se agregó vancomicina. Al octavo día de internación presentó mejoría de curva térmica y recuperación de neutrófilos, por lo que egresó para cumplir tratamiento de deshabituación en centro de especializado. El paciente no cumple con los controles luego del egreso hospitalario.

Discusión

La agranulocitosis, definida como un recuento de neutrófilos en sangre periférica inferior a 500/microlitro, es un cuadro muy frecuente en pacientes oncológicos como resultado de la progresión de la neoplasia o debido a su tratamiento. Fuera de este grupo, esta condición es un hallazgo poco común en la práctica clínica (7.2 casos por millón de habitantes)³. En estos casos la neutropenia puede responder a diversos orígenes, entre los que se destacan los casos secundarios a drogas, autoinmunes, infecciosos y congénitos. Los casos en los que no se identifica una etiología se catalogan como idiopáticos⁴.

La cocaína (benzoilmetilecgonina) es un alcaloide proveniente de la planta *Erythroxylan coca*. Se consume en forma de sal hidroclicada, *crack* o pasta base (cocaína no purificada) a través de las vías oral, intravenosa, transnasal (aspirada), inhalada (fumada), sublingual, intravaginal, rectal o subcutánea. Su consumo habitual puede acarrear serias consecuencias². Sin embargo, no hay casos de neutropenia inducida por cocaína previos a 2008.

Los informes técnicos de cocaína adulterada con levamisol surgieron en la literatura en 2002. Desde la primera comunicación se observó un paulatino incremento de la concentración del levamisol. También se detectó la presencia de esta droga en otras sustancias ilícitas, como la heroína⁵.

Entre abril de 2008 y noviembre de 2009, se identificaron 21 casos de agranulocitosis idiopática en Nuevo México y Washington, EE.UU. La investigación de los mismos se relacionó con la detección de levamisol en muestras de cocaína y de pacientes neutropénicos en British Columbia y Alberta, Canadá⁶. En la serie de casos estadounidenses, no hubo predominancia de sexo ni raza. La edad media fue 42 años (24 a 58 años) y se relacionó tanto al consumo de polvo de cocaína como de *crack*. Se pudo detectar levamisol en las muestras de 4 de los 5 pacientes que pudieron testearse³.

Según la *Drug Enforcement Administration* (DEA), en julio de 2009 el 69% de la cocaína contenía levamisol como aditivo³.

El levamisol es un derivado imidazotiazol que se utilizó a principios de 1970 como antiparasitario, y más tarde fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como adyuvante para el cáncer de colon e inmunomodulador en distintas afecciones inmunológicas. Actualmente se ha limitado su utilización a la veterinaria como antihelmíntico. Es interesante destacar que no se informaron casos de agranulocitosis cuando se utilizaba sólo como antiparasitario^{7, 8}. El levamisol causa agranulocitosis como reacción idiosincrática en 2.5 a 20% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con esta droga⁹. A raíz de este hecho surgió la hipótesis de una predisposición genética ligada a la presencia de HLA B27, si bien en los pacientes con exposición al levamisol asociado a cocaína no pudo confirmarse^{7, 10}. No es posible saber la prevalencia de este efecto secundario entre los usuarios de la droga, dada la dificultad en establecer la cantidad de afectados entre los expuestos.

Si bien se desconoce la razón del agregado de levamisol a la cocaína, se han planteado diversas hipótesis. En primer lugar, esta droga podría actuar inhibiendo la recaptación presináptica de dopamina, aumentando así su concentración y los efectos de la cocaína^{7, 11}. Otra teoría plantea la potenciación de los efectos acetilcolinérgicos nicotínicos en el sistema nervioso central, prolongando la euforia inducida por cocaína⁵. Finalmente hay estudios que señalan que el aminorex, metabolito del levamisol, actúa como un agonista indirecto de la serotonina^{5, 10}. Más allá del efecto, el levamisol comparte características físicas con la cocaína, tiene un bajo costo y fácil disponibilidad, por lo que se comprende su uso como agente de corte^{5, 10}.

En los hallazgos de laboratorio se destacan la leucopenia y neutropenia. El grado de neutropenia es variable y suele recuperarse espontáneamente, si bien se han registrado casos mortales. Es posible detectar anticuerpos antinucleares, antiproteína 3 y antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA). La biopsia de médula ósea puede mostrar una hipoplasia mieloide con o sin hiperplasia megacariocítica¹⁰.

Además de la agranulocitosis, la toxicidad del levamisol asociado a cocaína incluye lesiones cutáneas purpúricas o necróticas, que suelen comprometer los pabellones auriculares¹². Otros sitios comúnmente afectados son las mejillas, la nariz y los miembros. La cocaína posee un efecto vasoconstrictor, inductor de autoanticuerpos y activador de células endoteliales, por lo que puede provocar una pseudovasculitis similar a la granulomatosis con poliangeítis ANCA-c positiva¹¹. El efecto combinado de la cocaína y el levamisol produce lesiones cutáneas con dos patrones histológicos: vasculitis leucocitoclástica con trombosis microvascular, o bien trombosis de pequeños vasos sin vasculitis^{11, 13}. En estos casos el anticuerpo antielastasa humana es sensible y específico⁵.

Aun con una muestra de orina positiva para cocaína la demostración de la presencia de levamisol es difícil, e innecesaria en la mayoría de los casos. Esto se debe a que la vida media del levamisol es de 5 horas, por lo que no es posible detectarlo luego de las 48 horas de la última exposición. Por otro lado se requieren *kits* especiales de cromatografía gaseosa/espectrometría de masa, que son técnicas costosas y poco disponibles^{3, 5, 14}.

El manejo de los casos de neutropenia secundaria a levamisol se basa en la utilización de antibióticos de amplio espectro, en tanto que se desconoce el beneficio de la utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Con o sin factores estimulantes, la neutropenia suele durar de 5 a 10 días⁷. Es fundamental el manejo de la adicción ya que las recaídas vinculadas con la reexposición a la droga son frecuentes, como en nuestro caso¹⁰.

En los pacientes neutropénicos sin otra etiología aparente es fundamental considerar la exposición a levamisol como diagnóstico diferencial. Por otro lado, se recomienda realizar un hemograma en pacientes que consumen cocaína y desarrollen signos de infección¹⁵. Si bien este es el primer caso comunicado en nuestro país, probablemente haya numerosos casos nacionales no diagnosticados o no informados de esta consecuencia recientemente reconocida del consumo de esta droga. Por otro lado, el caso descrito pone en evidencia la problemática del manejo de pacientes con abuso de sustancias, dada la alta tasa de recaídas que suelen presentar.

Bibliografía

1. Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR). Tercer Estudio Nacional en Población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas – Argentina 2006: Estudio nacional en población de 12 a 65 años, sobre consumo de sustancias psicoactivas. (Agosto 2007). En: http://www.observatorio.gov.ar/investigaciones/Encuesta_en_Poblacion_General_2006.pdf; consultado el 28/06/11.
2. Pankl S, Pellegrini D, Bruetman JE. Arteriopatía periférica crónica inducida por cocaína. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 37-9.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Agranulocytosis associated with cocaine use. Four States, March 2008–November 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1381-5.
4. Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, et al. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 466-72.
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: 581-6.
6. Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, et al. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduction Journal* 2009; 6: 30.
7. Wiens MO, Son WK, Ross C, Hayden M, Carleton B. Cases: Cocaine adulterant linked neutropenia. *CMAJ* 2009; 182: 57-9.
8. Thompson JS, Herbick JM, Klassen LW, et al. Studies on levamisole-induced agranulocytosis. *Blood* 1980; 56: 388-96.
9. Williams GT, Johnson SA, Dieppe PA, Huskisson EC. Neutropenia during treatment of rheumatoid arthritis with levamisole. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 366-69.
10. Buchanan JA, Lavonas EJ. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 27-31.
11. de la Hera I, Sanz V, Cullen D, et al. Necrosis of ears after use of cocaine probably adulterated with levamisole. *Dermatology* 2011; 223: 25-28.
12. Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A, et al. A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1385-92.
13. Geller L, Whang TB, Mercer SE, Phelps R. Retiform purpura: a new stigmata of illicit drug use? *Dermatology Online J* 2011; 17: 7.
14. Buchanan JA, Heard K, Burbach C, Wilson ML, Dart R. Prevalence of levamisole in urine toxicology screens positive for cocaine in an inner-city hospital. *JAMA* 2011; 305: 1657-8.
15. Chapman D, Khodaei M. Case Report: Agranulocytosis attributed to levamisole-tainted cocaine. *Am Fam Physician* 2011; 84: 355.

[...] *que la realidad objetiva, sea como sea que esté constituida, no puede dictar, ni siquiera implicar, verdad moral alguna. Cualquier razonamiento en el sentido de que los hechos o las teorías de la evolución biológica pueden imponer o validar algún comportamiento moral representa un mal uso grave de la gran idea de Darwin, [...]*

Stephen Jay Gould. Ciencia versus religión. Un falso conflicto. Barcelona: Crítica, 2007, p 158