

<http://dx.doi.org/10.17579/RevPatDual.03.28>

## Caso clínico

1

# VASCULITIS Y NEUTROPENIA ASOCIADA AL CONSUMO DE COCAÍNA ADULTERADA CON LEVAMISOL: Nuevas complicaciones para viejos problemas clínicos

## VASCULITIS AND NEUTROPENIA ASSOCIATED WITH THE CONSUMPTION OF COCAINE MIXED WITH LEVAMISOLE: New complications for old clinical problems

Lopera Gloria<sup>a</sup>, Lotero Juliana<sup>b</sup>, Montoya Laura<sup>c</sup>, Duque Marle<sup>d</sup>, Restrepo Diana<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Residente de Psiquiatría II año, Universidad CES, Medellín-Colombia

<sup>b</sup> Residente de Psiquiatría III año, Universidad CES, Medellín-Colombia

<sup>c</sup> Psiquiatra, Profesora Universidad CES, Medellín-Colombia

<sup>d</sup> Psiquiatra, Profesora Universidad CES, Medellín-Colombia

<sup>e</sup> Psiquiatra de Enlace, MSc en Epidemiología Clínica. Profesora de Psiquiatría, Universidad CES, Medellín-Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2015

Aceptado el 23 de febrero de 2016

**Palabras clave:** cocaína, levamisol, vasculitis, agranulocitosis, neutropenia.

**Key words:** cocaine, levamisole, vasculitis, agranulocytosis, neutropenia

### RESUMEN

La prevalencia mundial de consumo de cocaína es de 0,4%. Los traficantes de drogas mezclan la cocaína con diversos productos para aumentar las ganancias y potenciar los efectos simpaticomiméticos. Desde el 2003 en Estados Unidos y posteriormente en países europeos, se empezaron a detectar muestras contaminadas con Levamisol. En la actualidad se estima que hasta el 70% de las muestras de cocaína se encuentran adulteradas con este antiparasitario de uso veterinario. Dentro de los principales efectos adversos del Levamisol se encuentra la agranulocitosis y la vasculitis. El diagnóstico de síndrome cocaína-Levamisol es de exclusión, pero debe ser fuertemente sospechado en pacientes con historia de abuso de cocaína que presentan lesiones purpúricas, bulas que comprometen las orejas, artralgias, leucopenia y títulos positivos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Este cuadro clínico lo presentó el paciente que se muestra a continuación, en quien se verificaron los criterios de causalidad propuestos por Bradford-Hill. A partir del caso se realizó una revisión no sistemática de la literatura relevante.

### ABSTRACT

Worldwide, prevalence of cocaine use in the adult population is 0,4 per cent. Drug dealers mix cocaine with some other products in order to raise their profit, and enhance sympathomimetic effects. Since 2003 in The United States, and afterwards in some European countries, samples contaminated with Levamisole started being detected. Currently, it is estimated that almost 70% of cocaine samples are adulterated with this antiparasitic veterinary medicine. The most notorious adverse effects of Levamisole include agranulocytosis and vasculitis. Diagnosis of cocaine-Levamisole syndrome is a diagnosis of exclusion, but should be strongly considered in patients with a history of cocaine abuse presenting purpuric skin lesions, bullous lesions on the ears, arthralgia, leukopenia and positive titers of Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. This clinical case was manifested by an actual patient, in which the causality criteria proposed by Bradford-Hill were verified. Additionally, a non-systematic review of the relevant literature was conducted.

#### Correspondencia:

gloriaploperav@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de consumo de cocaína es de 0,4%. En Colombia el consumo incrementó de 2 millones de usuarios en el 2004 a 3,35 millones en el 2012<sup>1</sup>. Los traficantes de drogas adulteran la cocaína con compuestos como azúcares, talco, flúor, ácido bórico, anestésicos y otros medicamentos para aumentar las ganancias y los efectos simpaticomiméticos de la droga<sup>2</sup>. El Levamisol fue detectado en el 2003 en muestras de cocaína<sup>3</sup> y la DEA (The U.S. Drug Enforcement Agency), lanzó las primeras alertas en el 2005<sup>4,5</sup>. Posteriormente (2009) el Levamisol comenzó a ser detectado en la cocaína que ingresaba a Estados Unidos y a diversos países europeos, como España, Italia y Reino Unido en rangos del 3 % al 20 %<sup>6</sup> y en el 2010 apareció el primer informe de caso de un paciente con vasculopatía inducida por cocaína-Levamisol<sup>7</sup>. Actualmente en Estados Unidos se estima que el 70 al 88% de las muestras de cocaína están contaminadas con Levamisol<sup>8,9</sup>.

La cocaína colombiana ha sido considerada de alta pureza. Sin embargo, Garzón et al.,<sup>10</sup> encontraron que sólo el 11 % tenía una pureza superior al 90%. Los adulterantes más frecuentes son: cafeína (30,7%), hidroxicina (24,6%), Levamisol (7,7%) y fenacetina (3,1%). En tanto que un estudio realizado con 54 muestras ilícitas confiscadas en Brasil en el 2011, encontró que la pureza de la cocaína variaba entre 16.5% y 91.4%, siendo la cocaína el único componente activo en el 29.6% y el Levamisol el principal adulterante en el 70,4%<sup>11</sup>.

Las razones para adulterar la cocaína con Levamisol son las siguientes: 1) produce euforia, insomnio, aumento del estado de alerta, lo cual refuerza los efectos de la cocaína; 2) el color del Levamisol es similar al de la cocaína<sup>12</sup>; 3) el Levamisol es está disponible para uso veterinario a bajos costos<sup>13</sup>; 4) el aminorex, el metabolito activo del Levamisol tiene propiedades similares a las amfetaminas<sup>14,15</sup>.

La toxicidad derivada del uso de la cocaína adulterada es un problema actual dado el alto consumo de esta sustancia tóxica, por lo tanto, los clínicos deben conocer las manifestaciones clínicas asociadas a estos casos de cocaína-levamisol<sup>16</sup>.

A continuación se presenta el caso de un hombre con dependencia a cocaína quien sufrió severas complicaciones cutáneas y sistémicas por el uso de cocaína adulterada con Levamisol.

## METODOLOGÍA

Se realizó una descripción detallada de la historia clínica de un paciente y revisión no sistemática de la literatura relevante. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la utilización con fines académicos de la historia clínica.

## CASO CLÍNICO

Hombre de 31 años de edad, procedente de un municipio cercano a la ciudad de Medellín. Vive en zona urbana con su familia, tiene estudios de secundaria y trabaja en ebanistería. El paciente ingresa por el servicio de urgencias de un hospital público que atiende pacientes de alta complejidad en la ciudad de Medellín. Tiene historia de dependencia a clorhidrato de cocaína inhalada desde los 14 años de edad. Señala consumos de cocaína de hasta 20 gramos al día pero antes de la hospitalización lo había reducido a un promedio de 2 a 5 gramos al día. Adicionalmente el paciente tiene historia de abuso de alcohol y dependencia a cannabis.

Consulta al servicio de urgencias por presentar lesiones ulceradas en ambos muslos (ver Figura 1). Al examen físico se encontró un paciente en buenas condiciones generales, hidratado y sin disnea. Presión arterial 120/70 mm Hg, frecuencia cardíaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 por minuto. Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares, sin ruidos sobre agregados. Abdomen normal. En ambos muslos presentaba dos lesiones vasculíticas de aproximadamente 4 x 5 centímetros de diámetro, de aspecto necrótico. Sin alteraciones neurológicas ni mentales.

Figura 1. Lesiones vasculíticas localizadas en muslo izquierdo.



El paciente había tenido dos hospitalizaciones previas. En la primera de ellas presentó lesiones en la piel de los muslos y pabellones auriculares y se hizo el diagnóstico de vasculopatía inducida por drogas y síndrome anti-fosfolípido. Los resultados de los exámenes realizados durante la hospitalización fueron atribuidos al efecto tóxico de droga de abuso. Los exámenes más relevantes durante esta hospitalización fueron: anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilos e inmunoglobulina M anti glicoproteína beta 2 positivos, en la biopsia de piel vasculopatía trombótica y vasculitis aguda y en la biopsia de médula ósea hipocelularidad. Además presentó bicitopenia y depresión medular

que requirió aplicación de factor estimulante de colonias y tratamiento hospitalario y ambulatorio con warfarina.

La segunda hospitalización ocurrió un año después de la primera. El paciente refirió aparición de nuevas lesiones vasculíticas en extremidades inferiores asociadas al reinicio del consumo de cocaína. Durante esta recaída el paciente presentó leucopenia severa que requirió tratamiento con factor estimulante de colonias, también recibió antibiótico para la infección de la piel y desbridamiento quirúrgico de las lesiones necróticas. Durante esta hospitalización se descartaron otras enfermedades como hemoglobinuria paroxística nocturna, neoplasias hematológicas, neoplasias de piel, infecciones (virales y bacterianas), enfermedades reumatológicas primarias y se confirmó el diagnóstico de síndrome cocaína-Levamisol. El paciente fue dado de alta en buenas condiciones generales, con mejoría de las lesiones en piel y tratamiento ambulatorio con warfarina y cita para ingresar a un programa de rehabilitación para el problema de drogadicción.

El paciente permanece tres meses sin consumir cocaína pero luego recae. Reaparecen las lesiones vasculíticas un mes luego del consumo y es hospitalizado por tercera vez. Durante la tercera hospitalización, fue manejado con los siguientes diagnósticos 1) síndrome cocaína-Levamisol; 2) síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos; 3) hipoplasia medular; 4) anemia de volúmenes bajos; 5) dependencia de cocaína y marihuana. Psiquiatría de enlace fue interconsultada durante la tercera hospitalización. Se realizó entrevista psiquiátrica no estructurada siguiendo criterios diagnósticos DSM-5 (Diagnostic Statistical Manual, versión 5)<sup>17</sup>.

En la evaluación por psiquiatría, se encuentra un hombre adulto, en buenas condiciones generales, quien colabora con la entrevista y cuenta su historia de vida. Afirma que desea dejar de consumir cocaína y que ha comprendido que este “vicio” le hace mucho daño para la salud. Al examen mental se observa un paciente orientado en persona, tiempo y espacio. Hace contacto visual. Euproséxico. Afecto modulado, resonante. Lenguaje sin alteraciones. Pensamiento coherente, lógico, sin ideas delirantes, sin cogniciones depresivas ni ideación suicida. No presenta trastornos senso-perceptivos. Memoria sin alteraciones. Introspección adecuada. Prospección positiva, esperanzada en su recuperación.

Se descartaron síntomas depresivos, ansiosos y psicóticos que configurarían cualquier trastorno mental específico. Se hizo el diagnóstico de trastorno por uso de cocaína y marihuana en patrón de dependencia. Se inició tratamiento con Trazodona 50mg en la noche. Además se hizo acompañamiento psicoterapéutico con elementos cognitivo-comportamentales para motivar al paciente positivamente para rehabilitarse y asistir

ambulatoriamente a un programa de adicciones.

Durante esta hospitalización, también fue evaluado por Toxicología, Dermatología, Medicina Interna, Cirugía Plástica, Reumatología y Hematología. Se solicitaron numerosos exámenes de laboratorio que de nuevo descartan lesiones neoplásicas, infecciosas o reumatológicas primarias (Tabla 1). Cirugía plástica realizó injertos de piel en cara interna de pierna derecha e izquierda (Figuras 1 y 2).

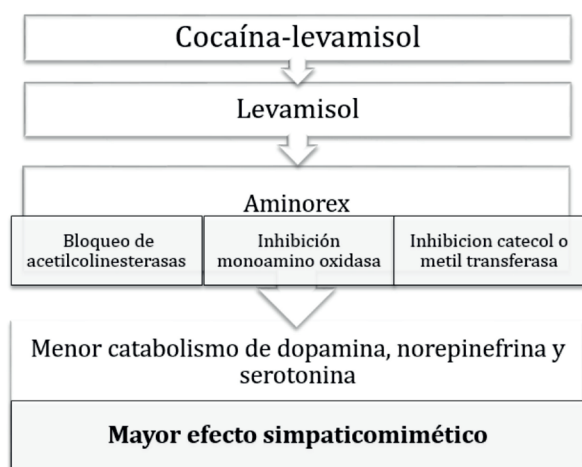
Tabla 1. Resultados de laboratorio tercera hospitalización

Parámetro	Resultado
Nitrógeno ureico (BUN)	14 mg / dL
Potasio	4,85 meq/L
Sodio	140 meq/L
Hemoglobina	11,5 g/dL
Hematocrito	26 %
Leucocitos totales	1840
Porcentaje de Neutrófilos	20 %
Porcentaje de linfocitos	54 %
Porcentaje de Eosinófilos	2 %
Porcentaje de Monocitos	23,5 %
Plaquetas	337.000
Glucemia	96 mg/dL
Hierro sérico	30,5 µg/dL
Capacidad de fijación de hierro	252 µg/dL
Ferritina	224 ng/mL
Índice de saturación de transferrina	12,1%
Vitamina B12	422 pg/mL
Venereal Disease Research Laboratory <i>test</i> (VDRL)	No reactivo
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	negativo
Aspartato aminotransferasa (AST)	14 u/i
Alanino aminotransferasa (ALT)	16 u/i
Anticuerpos anti DNA	negativo
IgG anti cardiolipinas	negativo
IgM anti cardiolipinas	33,7
Anticuerpos antifosfolípidicos	negativo
Anticuerpo lúpico	sugestivo de presencia
<i>Anticuerpos</i> nucleares extractables totales (ENAS)	negativo
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA)	1/640
Anticuerpos antimieloperoxidasa (AntiMPO)	Positivo

Figura 2. Lesión en pierna luego de intervención por cirugía plástica y cicatrices de lesiones antiguas.



Figura 3. Efecto simpaticomimético del levamisol. Elaboración propia.



#### Revisión no sistemática de la literatura y discusión

El Levamisol es un agente sintético derivado del imidazotiasol, de uso veterinario, el cual previamente fue utilizado en humanos como inmunomodulador y adyuvante en el tratamiento del cáncer<sup>18,19</sup>. Una de las principales manifestaciones del Levamisol es la vasculitis que se caracteriza por el daño y la inflamación de las paredes vasculares. El mecanismo patogénico mejor caracterizado es el depósito de inmunocomplejos circulantes en las paredes vasculares. Se clasifican según el diámetro de los vasos en: pequeño calibre, pequeño-mediano calibre y mediano-gran calibre. El paciente presentó anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos por lo cual encaja correctamente en las vasculitis de mediano calibre, mediadas por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

La cocaína además es un potente vasoconstrictor que favorece la aterogénesis, la estenosis vascular y los aneurismas, lo cual puede desencadenar accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, mesentérica y renal<sup>20</sup>. El Levamisol también se ha asociado con vasoconstricción, fue empleado en los años sesenta en Suiza, Austria y Alemania como supresor del apetito, pero observaron que producía

severa vasoconstricción en la vasculatura pulmonar<sup>21</sup> y fue retirado del mercado en 1972 debido a los casos fatales de hipertensión pulmonar<sup>22</sup>.

El Levamisol tiene propiedades inmuno-moduladoras al aumentar la quimiotaxis de los macrófagos y las plaquetas y al potenciar la función de los linfocitos T<sup>23,24</sup>. Los primeros signos de toxicidad por Levamisol fueron descritos en niños que desarrollaron púrpura en la región externa de las orejas y las mejillas, además de neutropenia y agranulocitosis<sup>25</sup>. Finalmente el Levamisol fue retirado del mercado en 1999 por los múltiples casos de agranulocitosis y vasculitis.<sup>26-29</sup>

Informes más recientes sugieren que el Levamisol tendría la capacidad para actuar como un hapteno, facilitando la formación de anticuerpos ante varios antígenos y de esta forma permitir la respuesta inmune<sup>30</sup>. La cocaína contaminada con Levamisol, también ha sido asociada con pseudovasculitis ANCA positiva.<sup>31,32</sup>

#### Efectos sobre la neurotransmisión

El Levamisol desde el punto de vista veterinario, ejerce su acción antiparasitaria actuando a través de la estimulación de los receptores ionotrópicos de la acetilcolina (AChR), permitiendo el ingreso de calcio, lo que produce parálisis en los helmintos<sup>33</sup>. El aminorex es el metabolito activo y tiene un efecto similar a las anfetaminas por su acción en el transportador de monoaminas. Adicionalmente el aminorex inhibe la monoamino oxidasa y la catecol-O-metiltransferasa, enzimas responsables del metabolismo de neurotransmisores catecolaminérgicos, de esta forma, prolonga los efectos de la cocaína<sup>34</sup>. Otros estudios muestran que el Levamisol podría aumentar la vida media de la cocaína al inhibir las colinesterasas plasmáticas<sup>12</sup>. En Figura 3 se presenta el mecanismo de acción de la cocaína-Levamisol.

La vida media del levamisol en promedio es de 5.6 horas y solo el 2-4% de la sustancia puede ser encontrada en orina mediante cromatografía de gas y espectrometría de masa. Los niveles tanto séricos y urinarios deben solicitarse dentro de las 48 horas posteriores al último consumo<sup>34,35</sup>. Cuando no se pueda verificar la presencia de Levamisol en orina o suero, el diagnóstico de toxicidad por Levamisol debe ser un diagnóstico de exclusión que deberá apoyarse en el antecedente de consumo de drogas.

#### Hallazgos de laboratorio

Dentro de las alteraciones de laboratorio se encuentran leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, títulos positivos de anticuerpos. Se ha visto que los anticuerpos anti-elastasa son sensibles y específicos para vasculitis por cocaína-Levamisol<sup>24</sup>. Los



anticuerpos ANCA son positivos hasta en el 90% de los casos con una mezcla de patrones perinucleares y citoplasmáticos. También son comunes los marcadores de inmunidad hipercoagulante con los anticuerpos para anticardiolipina (IgM), los cuales están presentes en el 65% de los pacientes y el anticoagulante lúpico que es positivo en el 51% de los pacientes,<sup>36,37</sup> lo cual es congruente con los hallazgos de laboratorio del paciente cuyo caso se analiza en esta publicación.

El tiempo necesario de exposición para la aparición de las lesiones puede variar. En algunos individuos parece ser rápido, pero en otros solo aparecen después de largos períodos de consumo, lo que sugiere cierta exposición acumulada<sup>38</sup>.

### Lesiones cutáneas

Las lesiones en piel asociadas con levamisol pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero tiene una predilección por las extremidades y las orejas. El 91% de los pacientes presentan compromiso en piel, con predilección por las orejas en el 60% de los casos y con compromiso general de flancos, glúteos y senos. Este patrón de distribución podría sugerir que la temperatura corporal juega un papel importante en la patogénesis de la trombosis, como en el caso de la enfermedad por aglutinina fría y la necrosis por warfarina<sup>36,37</sup>. El paciente que comentamos, presentó lesiones en pabellones auriculares en la primera hospitalización y lesiones en miembros inferiores en todas las hospitalizaciones.

### Hallazgos en la biopsia

En la biopsia, puede encontrarse vasculitis leucocitoclástica, la cual se presenta hasta en el 55% de los casos, también se puede ver un compromiso trombótico hasta oclusión vascular sin verdadera vasculitis. La coagulopatía puede verse hasta en el 80% de los casos<sup>7,39</sup>.

La fisiopatología del síndrome es poco conocida en la actualidad. La agranulocitosis se ha asociado con el HLA-B27<sup>32,40-43</sup>.

### Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales son: infección bacteriana o viral, reacciones a medicamentos, neoplasias, enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, crioglobulinemia, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpuras no vasculíticas en pacientes sobre anticoagulados con warfarina o heparina, o coagulación intravascular diseminada<sup>35</sup>.

La vasculopatía inducida por cocaína-Levamisol es un diagnóstico de exclusión, pero debe ser

fuertemente sospechada en un paciente con historia de abuso de cocaína que se presenta con la siguiente tetrada: 1) manifestaciones cutáneas de púrpura palpable retiforme (lesiones estrelladas con borde eritematoso y centro necrótico)<sup>31</sup>, 2) bulas que comprometen las orejas; 3) artralgias, leucopenia y altos niveles para ANCA; 4) se han descartado otras infecciones o vasculitis<sup>32,44</sup>. Estos criterios estuvieron presentes en el paciente cuyo caso analizamos en este artículo.

Se han publicado casos de vasculopatía por cocaína-Levamisol en Argentina<sup>45</sup>, Costa Rica<sup>46</sup>, México<sup>47</sup>, Estados Unidos<sup>16</sup>. Una serie de casos con pacientes de Nueva York y California, incluyó 6 hombres y mujeres que presentaron púrpura retiforme, necrosis y lesiones en las orejas luego de consumir cocaína. Todos estos pacientes presentaron anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares positivos y 3 de ellos presentaron neutropenia<sup>35</sup>.

El uso terapéutico del Levamisol también se ha asociado con leucoencefalopatía inflamatoria multifocal reversible. Estos pacientes pueden presentar pérdida de memoria, letargia, parestesias, disfagia, ataxia, coma. Los síntomas pueden resolverse al suspender la exposición. Esta complicación aún no se ha documentado con el uso del Levamisol como contaminante de la cocaína<sup>48</sup>.

El tratamiento es de soporte y las lesiones de la piel usualmente se resuelven con el cese del consumo<sup>24</sup>. Las lesiones en piel generalmente se resuelven entre 2-3 semanas aunque los anticuerpos pueden persistir positivos por 2-14 semanas del cese del consumo<sup>49</sup>. Otros informes indican que Los marcadores serológicos pueden estar presentes por 2-10 meses después de finalizar el consumo<sup>35</sup>.

### Criterios de causalidad

Para determinar que las lesiones en piel de este paciente se asociaban al uso de cocaína se recurrió a los criterios de causalidad propuestos por Sir Austin Bradford Hill<sup>50</sup>:

- 1) Secuencia temporal: las lesiones del paciente aparecieron después de 17 años de consumo de cocaína, si bien no se sabe cuánto tiempo llevaba consumiendo cocaína adulterada.
- 2) Analogía: existen otras vasculitis asociadas con medicamentos, el levamisol es un medicamento.
- 3) Consistencia: la asociación entre el consumo de cocaína contaminada con Levamisol y la aparición de lesiones vasculíticas en piel ha sido señalado en numerosos países y culturas desde el 2010.
- 4) Coherencia: la asociación entre cocaína contaminada con Levamisol y la aparición de lesiones vasculíticas no está en contra con los conocimientos previos de los efectos secundarios

asociados con el uso de Levamisol en humanos antes de su retirada del mercado.

- 5) Evidencia experimental: el mismo paciente en dos oportunidades demostró que cuando suspendía el consumo de cocaína, las lesiones en la piel mejoraban y estas volvían a aparecer luego de que recaía en el consumo de cocaína.

6

No se cumplen dos de los siete criterios originalmente propuestos por Hill: efecto dosis-respuesta y fuerza de asociación, ya que no se tiene como verificarlas en el caso. Sin embargo se cumplen cinco criterios de siete.

## CONCLUSIONES

Los hallazgos clínicos son consistentes con el efecto tóxico del Levamisol, incluida la supresión de la médula ósea y la vasculopatía ANCA positiva. El levamisol, un antihelmíntico usado en veterinaria es un adulterante común de la cocaína que aumenta los efectos euforizantes de la droga, debe considerarse este diagnóstico en usuarios de cocaína que presenten neutropenia y lesiones vasculíticas.

La drogodependencia es un importante problema de salud pública. La cocaína es una de las drogas más frecuentemente consumidas en el mundo la cual se asocia con múltiples problemas de salud. Los médicos necesitan familiarizarse con las complicaciones sistémicas asociadas con el consumo de la cocaína adulterada para mejorar el manejo integral de los pacientes.

## Agradecimientos

A la Universidad CES y al Hospital General de Medellín por facilitarnos la información del caso. A nuestros pacientes, de quienes tanto aprendemos.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2014. New York. United Nations publications; 2014.
2. United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Methods for impurity profiling of heroin and cocaine: manual for use by national drug testing laboratories. New York: United Nations publications; 2005.
3. Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, Achebe I, LeGatt D, Fan S, et al. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduct J*. 2009;6:6-30. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7517-6-30>
4. Graf J, Lynch K, Yeh CL, Tarter L, Richman N, Nguyen T, Kral A, Dominy S, Imboden J. Purpura, cutaneous necrosis, and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3998-4001. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/art.3059>
5. Carlson AQ, Tuot DS, Jen KY, Butcher B, Graf J, Sam R, Imboden JB. Pauci-Immune Glomerulonephritis in Individuals With Disease Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine: A Series of 4 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:290-297. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000090>
6. Ventura Vilamala M, Caudevilla Gállico F, Vidal Giné C. Cocaína adulterada con levamisol: posibles implicaciones clínicas. *Med Clínica*. 2011;136:367-368. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.02.037>
7. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. *Dermatol Online J*. 2012;18:1-5. <http://escholarship.org/uc/item/6g18r9cv>
8. 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;305:1657-1658. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.531>
9. Lynch KL, Dominy SS, Graf J, Kral AH. Detection of Levamisole Exposure in Cocaine Users by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2011;35:176-178. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/anatox/35.3.176>
10. Garzón WF, Parada F, Florián NM. Análisis forense de muestras de cocaína producidas en Colombia: I. Perfil cromatográfico de muestras de clorhidrato de cocaína. *Vitae, Medellín*. 2009;16:228-236. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S01214004200900020007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S01214004200900020007&script=sci_arttext)
11. Lapachinske SF, Okai GG, dos Santos A, de Bairo AV, Yonamine M. Analysis of cocaine and its adulterants in drugs for international trafficking seized by the Brazilian Federal Police. *Forensic Sci Int*. 2015;247:48-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.11.028>
12. Chang A, Osterloh J, Thomas J. Levamisole: A Dangerous New Cocaine Adulterant. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:408-411. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2010.156/abstract>
13. Waller PJ. From discovery to development: current industry perspectives for the development of novel methods of helminth control in livestock. *Vet Parasitol*. 2006;139:1-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.02.036>
14. Hess C, Ritke N, Broecker S, Madea B, Musshoff F. Metabolism of levamisole and kinetics of levamisole and aminorex in urine by means of LC-QTOF-HRMS and LC-QqQ-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405:4077-4088. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-013-6829-x>

15. Barker SA. The formation of aminorex in racehorses following levamisole administration. A quantitative and chiral analysis following synthetic aminorex or levamisole administration vs. aminorex-positive samples from the field: a preliminary report. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;32:160–166.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.01015.x>
16. Muirhead TT, Eide MJ. Toxic Effects of Levamisole in a Cocaine User. *N Engl J Med.* 2011;364:52.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM1008722>
17. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
18. Zhu NY, Legatt DF, Turner AR. Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole. *Ann Intern Med.* 2009;150:287–289.  
doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-4-200902170-00102>
19. Martin RJ, Robertson AP, Buxton SK, Beech RN, Charvet CL, Neveu C. Levamisole receptors: a second awakening. *Trends Parasitol.* 2012;28:289–96.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2012.04.003>
20. Graf J. Rheumatic manifestations of cocaine use: *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:50–55.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2012.04.003>
21. Byrne-Quinn E, Grover RF. Aminorex (Menocil) and amphetamine: acute and chronic effects on pulmonary and systemic haemodynamics in the calf. *Thorax.* 1972;27:127–131.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.27.1.127>
22. Pollick C, Fishman AP. Aminorex to Fen/Phen: An Epidemic Foretold Response. *Circulation.* 1999 1999;100:147.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.100.25.e147>
23. Lawrence LA, Jiron JL, Lin H-S, Folbe AJ. Levamisole-adulterated cocaine induced skin necrosis of nose, ears, and extremities: Case report. *Allergy Rhinol.* 2014;5:132–136.  
doi: <http://dx.doi.org/10.2500/ar.2014.5.0101>
24. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications Associated With Use of Levamisole-Contaminated Cocaine: An Emerging Public Health Challenge. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:581–586.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmayocp.2012.03.010>
25. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edefonti A, Gambini C, Rizzoni G, Rebora A. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol.* 1999;140:948–951.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02833.x>
26. Álvarez Diaz H, Marino Callejo AI, García Rodríguez JF, Rodríguez Pazos L, Gómez Buela I, Bermejo Barrera AE. ANCA-positive vasculitis induced by levamisole-adulterated cocaine and nephrotic syndrome: The kidney as an unusual target. *Am J Case Rep.* 2013;14:557–61.  
doi: <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.889731>
27. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol.* 2012;50:231–241.  
doi: <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2012.665455>
28. Magliocca KR, Coker NA, Parker SR. The Head, Neck, and Systemic Manifestations of Levamisole-Adulterated Cocaine Use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71:487–492.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2012.10.028>
29. Freyer CW, Peters M. Palpable Purpura Complicated by Streptococcal Toxic Shock Syndrome Resulting in Limb Necrosis and Amputation: A Case of Levamisole and Cocaine Coingestion. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32:17–23
30. Arora N, Jain T, Bhanot R, Natesan S. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: An extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pract.* 2012;7:7-19.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1940-0640-7-19>
31. Arora NP. Cutaneous Vasculopathy and Neutropenia Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine: *Am J Med Sci.* 2013 2013;345:45–51.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31825b2b50>
32. Poon SH, Baliog CR, Sams RN, Robinson-Bostom L, Telang GH, Reginato AM. Syndrome of Cocaine-Levamisole-Induced Cutaneous Vasculitis and Immune-Mediated Leukopenia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:434–444.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.05.009>
33. Levandoski MM, Piket B, Chang J. The anthelmintic levamisole is an allosteric modulator of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2003;471:9–20.  
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01796-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01796-5)
34. Hofmaier T, Luf A, Seddik A, Stockner T, Holy M, Freissmuth M, Gerhard FE, Schmidb R, Sittea HH, Kudlacek O. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochem Int.* 2014;73:32–41.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2013.11.010>
35. Chung C, Tumeh PC, Birnbaum R, Belinda HT, Sharp L, McCoy E, Mercurio MG, Craft N. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia—a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:722–725.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.024>
36. Oh SH, Kim DS, Ryu DJ, Lee KH. Extensive cutaneous necrosis associated with low titres of cold agglutinins. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:229–230.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03078.x>
37. Geller L, Whang TB, Mercer SE, Phelps R. Retiform purpura: A new stigmata of illicit drug use? *Dermatol Online J.* 2011;17:7-8.  
<http://escholarship.org/uc/item/3q1500t8>
38. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated Cocaine and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2799–2805  
doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03440411>
39. Zwang NA, Van Wagner LB, Rose S. A Case of Levamisole-Induced Systemic Vasculitis and Cocaine-Induced Midline Destructive Lesion: A Case Report. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:197–200.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821cb9d5>
40. Hodinka L, Géher P, Merétey K, Gyódi EK, Petrányi GG, Bozsóky S. Levamisole-induced neutropenia and agranulocytosis: association with HLA B27 leukocyte agglutinating and lymphocytotoxic antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1981;65:460–464.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000232788>
41. Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, Manna J, Fekrazad MH, Martinez A, Nolte KB, Hjelle B, Rabinowitz I, Curtis BR, McFarland JG, Baumbach J, Foucar K. Clinicopathologic Features of Agranulocytosis in the Setting of Levamisole-Tainted Cocaine. *Am J Clin Pathol.* 2010;13:466–472.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1309/AJCPQPNBP5THKP1>
42. Diez RA. HLA-B27 and agranulocytosis by levamisole. *Immunol Today.* 1990;11:270-270.  
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(90\)90109-M](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(90)90109-M)

43. Raymon LP, Isenschmid DS. Letter to the editor: The possible role of levamisole in illicit cocaine preparations. *J Anal Toxicol.* 2009;33:620–622.  
<http://jat.oxfordjournals.org/content/33/9/620.long>
44. Tran H, Tan D, Marnejon TP. Cutaneous Vasculopathy Associated with Levamisole-Adulterated Cocaine. *Clin Med Res.* 2013;11:26–30.  
doi: <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2012.1085>
45. Pellegrini D, Young P, Grosso V, Massa M, Bruetman JE. Agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína. *Med B Aires.* 2013;73:464–466.  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000600017](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000600017)
46. Núñez Licon V. Vasculitis cutánea leucocitoclástica y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con formación de semilunas en una joven consumidora de cocaína: crack cortada con levamisol V. *Med Leg Costa Rica.* 2012;29:103–112.  
[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152012000100013](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152012000100013)
47. Salas-Espíndola Y, Peniche-Castellanos A, López-Gehrke I, Mercadillo-Pérez P. Vasculitis leucocitoclástica asociada a consumo de cocaína. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2011;102:825–827.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.01.014>
48. Buchanan JA, Lavonas EJ. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole: *Curr Opin Hematol.* 2012;19:27–31.  
<http://meta.wkhealth.com/pt/pt-core/template-journal/lwwgateway/media/landingpage.htm?issn=1065-6251&volume=19&issue=1&spage=27>
49. Dy I, Pokuri V, Olichney J, Wiernik P. Levamisole—adulterated in cocaine causing agranulocytosis, vasculopathy, and acquired protein S deficiency. *Ann Hematol.* 2012;91:477–478.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-011-1294-0>
50. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295–300.