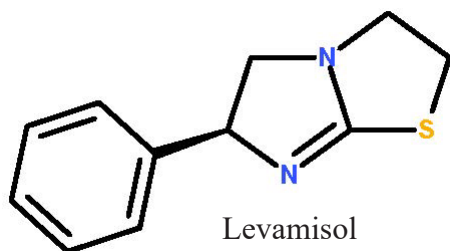


ALERTA GLOBAL EN MATERIA DE SALUD PÚBLICA

Los encargados del tratamiento por abuso de sustancias, los médicos clínicos, los extensionistas, las clínicas de salud pública, etc. deben conocer la información que se detalla a continuación. Un adulterante de drogas peligroso -el levamisol- aparece cada vez con mayor frecuencia en drogas ilegales como la cocaína en polvo y el crack, y en cierta medida en la heroína y el fentanilo. Puede causar efectos muy adversos para la salud, incluida la reducción en el recuento de glóbulos blancos del paciente, lo que genera una condición denominada agranulocitosis. **ESTA ES UNA ENFERMEDAD MUY GRAVE QUE DEBE SER TRATADA EN UN HOSPITAL. VÉASE EL PLAN DE TRATAMIENTO Y DIAGNÓSTICO ADJUNTO.**

Antecedentes: En la década de 1960, el levamisol se desarrolló en principio como un fármaco desparasitante para su uso en la medicina veterinaria y humana. En 1990, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) aprobó el levamisol como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer colorrectal. Sin embargo, para el año 2000 ya se había retirado este fármaco del mercado por los efectos adversos graves que se describen más abajo. Desde principios de la década de 2000 se ha presentado un uso generalizado del levamisol como adulterante de drogas callejeras ilegales, en especial la cocaína, la heroína y el fentanilo. Aunque su prevalencia varía a través del tiempo y de las regiones geográficas, **EL LEVAMISOL SE HA DETECTADO EN OCASIONES EN PORCENTAJES VARIABLES, EN HASTA UN 79% DE LA COCAÍNA CALLEJERA, Y EN HASTA UN 74%, POR PESO.**



Recomendaciones para Médicos Clínicos

- Es importante saber que las drogas ilegales pueden contener sustancias adulterantes tóxicas con un posible impacto en el cuadro clínico.
- Es necesario familiarizarse con los signos y síntomas asociados con la toxicidad por levamisol.
- Debe tenerse en cuenta que los análisis de rutina en hospitales para detectar drogas no revelarán la presencia de levamisol, pues para ello se requiere un análisis específico.

Indicadores frecuentes de la toxicidad del levamisol

- Agranulocitosis y fiebre de origen desconocido.
- Vasculitis de origen desconocido donde se identifican lesiones color violáceo en la piel de los lóbulos de las orejas, piernas, y muslos.
- Fiebre o escalofríos persistentes o recurrentes
- Dolor de garganta que persiste o empeora con el tiempo
- Inflamación de glándulas que empeora con el tiempo
- Úlceras dolorosas en la boca y en la región del ano.
- Infecciones cutáneas frecuentes, persistentes o que se agravan
- Aftas
- Otro tipo de infección no habitual

Recomendaciones para Peritos y Médicos Forenses

- Análisis para detectar agentes adulterantes habituales, en casos de fallecimiento de personas cuando se sospecha hubo abuso de estimulantes u opioides, y se identifican hallazgos vinculados con el levamisol como, por ejemplo, la leucopenia o la necrosis.

Recomendaciones para Laboratorios Forenses y Clínicos

- Desarrollar procedimientos de análisis sensibles y actualizados para agentes adulterantes habituales, incluido el levamisol.
- Considerar la realización de análisis de laboratorio a muestras de las drogas incautadas en investigaciones en las que se sospecha sobredosis de droga.
- Compartir datos sobre decomiso de drogas en cada jurisdicción con los departamentos de salud locales, y peritos y médicos forenses.

Levamisol informado en el Mundo



Países que informaron la presencia de drogas ilegales adulterados con levamisol como parte del programa de la Base de Datos Internacional de Adulterantes Tóxicos (ITAD, por su sigla en inglés) y/o durante el II Simposio Internacional de Directores de Laboratorios Forenses para la Evaluación de Drogas en Singapur

Impacto sobre la Salud: El consumo de drogas ilegales mezcladas con levamisol puede reducir severamente el recuento de glóbulos blancos de una persona, lo que inhibe la función inmunológica y la capacidad del cuerpo para combatir aún aquellas infecciones más leves.

Las personas que inhalan, fuman o se inyectan cocaína o heroína contaminada con **levamisol pueden sufrir infecciones potencialmente mortales que se desarrollan rápidamente.**

El levamisol también se asocia con una serie de efectos adversos, muchos de los cuales son de origen inmunológico / autoinmune. **Los signos clásicos de toxicidad por levamisol implican niveles peligrosamente bajos de glóbulos blancos, en particular granulocitos, lo que afecta la respuesta inmunitaria y la defensa del cuerpo contra las infecciones.** Aunque la leucopenia y la agranulocitosis generalmente se resuelven al suspender el uso del fármaco, en ocasiones pueden resultar letales.

Pueden producirse diversos efectos cutáneos adversos inducidos por el levamisol, desde erupciones cutáneas de color violáceo (púrpura), úlceras en las piernas y tejido necrotizado visible que, en general, son de naturaleza vasculítica. En muchos pacientes con necrosis cutánea, se producen con frecuencia infecciones y puede ser necesaria una cirugía reconstructiva.

Los síntomas adversos de las **drogas adulteradas con levamisol pueden resolverse por sí solos mediante la abstención en el consumo de drogas ilegales y la coadministración de corticosteroides.** Los casos más graves pueden provocar mayores complicaciones, lo que puede llevar a una amputación y/o a la muerte.

Las personas con trastorno por uso de sustancias pueden ser más vulnerables al COVID-19 debido a los efectos de las drogas en el sistema inmunológico. El problema se ve exacerbado por el agregado de adulterantes como el levamisol que resulta en una reducción de los glóbulos blancos, lo que disminuye la inmunidad y aumenta la susceptibilidad a tales infecciones.

Los prestadores de salud deben considerar la posibilidad de una exposición a cocaína adulterada con levamisol en pacientes con los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, sabor metálico y diarrea. Se han informado otros efectos como el dolor abdominal, malestar general, mialgia, síndrome pseudogripal, erupción cutánea, insomnio, estimulación sensorial, mareos, visión borrosa, vértigo, alteración de la coordinación, alteración del pensamiento, afasia motora, diplopía, calambres, debilidad, fatiga, convulsiones y epilepsia.

Los efectos clínicos pueden incluir pérdida de la memoria (amnesia), letargo, parestesia, ataxia e incluso, el coma.



Referencias y Artículos Relacionados:

The 2nd International Symposium of Forensic Drug Testing Lab Directors, Singapore July 22-25, 2019. Organized by the Colombo Plan Secretariat on behalf of the Bureau of International Narcotics and Law Enforcement Affairs (INL) and United States Department of State, reported January 9, 2020.

Volkow, N. COVID-19: Potential Implications for Individuals with Substance Use Disorders, NIDA, March 24, 2020. <https://www.drugabuse.gov/about-nida/noras-blog/2020/04/covid-19-potential-implications-individuals-substance-use-disorders>

Brunt TM, et al. (2017). Adverse effects of levamisole in cocaine users: a review and risk assessment. *Archives of Toxicology*, 91; 2303-2313.

SAMSHA. Nationwide public health alert issued concerning life-threatening risk posed by cocaine laced with veterinary anti-parasite drug. U.S. Department of Health and Human Services, September 21, 2009. <http://www.samhsa.gov/newsroom/advisories/090921vet5101.aspx>

NYSDOH-OASAS Health Advisory: Levamisole-contaminated cocaine. Revised August 2013. https://www.health.ny.gov/diseases/aids/general/opioid_overdose_prevention/health_advisory_levamisole-contaminated_cocaine.htm

Auffenberg et al. (2013). Levamisole: A common cocaine adulterant with life-threatening side effects. *Psychosomatics*, 43; 590-593. Cheng et al. (2011). Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurology Taiwanica*, 20; 262-266. Fiorentin, et al. (2019). Determination of cutting agents in seized cocaine samples using GC-MS, GC-TMS and LC-MS/MS. *Forensic Science International*, 64 (3); 888-896.

Larocque, A. and Hoffman, R.S. (2012). Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clinical Toxicology*, 50; 231-241.

Lee, K.C., et al. (2012). Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge.

Mayo Clinic Proceedings, 87 (6); 581-586.

Pinals, R.S. (1977) The non-hematological side effects of levamisole in the treatment of rheumatoid arthritis – review. *Journal Rheumatology*, 4; 71-75.

Agradecimientos: Este informe fue preparado por Kari A. Midthun, PhD; Lewis S. Nelson, MD; Amanda L.A. Mohr, MS; Thom Browne, MA; David M. Martin, PhD y Barry K. Logan, PhD. JMJ Technologies y Fredric Rieders Family Foundation recibieron financiamiento para este documento del Plan Colombo, a través del Departamento de Estado de los EE.UU./INL (2019-RG-061 y 2017-RG-61).

Esta publicación expresa las opiniones, los hallazgos, las recomendaciones y conclusiones de sus autores y no necesariamente refleja aquellos del Departamento de Estado de los EE.UU. Para obtener mayor información sobre el levamisol contáctese con: mandi.mohr@frfoundation.org.

Sustancia de uso principal identificada:
LEVAMISOL

Signos y síntomas de INTOXICACIÓN

Fisiológicos	Comportamentales
Dermatitis / erupción cutánea	Ansiedad
Náuseas vómitos	Irritabilidad
Salivación	
Lagrimeo	
Micción	
Diarrea	
Hiperestesia	
Neutropenia / agranulocitosis	
Fatiga	
Debilidad	
Dolor de cabeza	
Síntomas gripales	
Convulsiones (inusual)	

Signos y síntomas de SOBREDOSIS

Fisiológicos	Comportamentales
Fiebre	Ansiedad
Infección	Irritabilidad
Salivación	
Lagrimeo	
Micción	
Hiperestesia	
Náusea	
Vómito	
Diarrea	
Debilidad	
Dolor de cabeza	
Influenza como síndrome	
Convulsiones (inusual)	

Respuesta del prestador a la INTOXICACIÓN

Fisiológicos	Comportamentales
Controlar la temperatura cada 4 horas.	Proporcionar cuidados de apoyo
Controlar las constantes vitales cada 4 horas.	Considerar dosis pequeñas de benzodiazepinas (diazepam 2-5 mg 2-4 veces / día) para la ansiedad
Pan cultivo de fluidos corporales si febril.	
Proporcionar soporte de fluido intravenoso y reemplazo de electrolitos.	
Considerar la terapia con antibióticos de amplio espectro con fiebre > 38C (betalactámico de amplio espectro + vancomicina).	
Paracetamol (acetaminofén).	
Loperamida 2-4 mg por vía oral para la diarrea.	
Recuento diferencial de leucocitos cada 1-2 días.	

Respuesta del prestador a la SOBREDOSIS

Fisiológicos	Comportamentales
Controlar la temperatura cada 4 horas.	Proporcionar cuidados de apoyo
Controlar las constantes vitales cada 4 horas.	Considerar dosis pequeñas de benzodiazepinas (diazepam 2-5 mg 2-4 veces / día) para la ansiedad.
Pan cultivo de fluidos corporales.	
Proporcionar soporte de fluido intravenoso y reemplazo de electrolitos.	
Considerar la terapia con antibióticos de amplio espectro con fiebre > 38C (betalactámico de amplio espectro + vancomicina)	
Paracetamol (acetaminofén)	
Loperamida 2-4 mg para la diarrea.	
Recuento diferencial de leucocitos cada 1-2 días.	

¿TRATAMIENTO ADICIONAL? SÍ / NO

Una vez que el comportamiento y las respuestas físicas del cliente sean estables, determine si se necesita más tratamiento.

SÍ

NO

SÍ
requiere tratamiento para la desintoxicación:

Fisiológicos y comportamentales

1. Si la fiebre > 38C persiste > 48 h, agregue terapia antifúngica (voriconazol)
2. Considere GCSF¹ o GMCSF² para estimular la producción de leucocitos si persiste la neutropenia

NO
requiere tratamiento para la desintoxicación:

(En la mayoría de los casos, el tratamiento no es necesario para la desintoxicación).

¹ Granulocyte colony-stimulating factor (factor estimulante de colonias de granulocitos).

² Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos).