

Vasculitis leucocitoclástica inducida por levamisol, presentación atípica

Karem Patricia Cuevas Rodríguez^{a,*}, Georgina Gallardo Aguilar^a, Conrado García García^a, Dan Anuar Carbajal Silva^a



Resumen

El levamisol es un fármaco antihelmíntico de uso veterinario que, debido a sus efectos inmunomoduladores, fue empleado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer y de la artritis reumatoide. Sin embargo, en el año 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) retiró su recomendación de uso debido a efectos adversos graves, entre los que se incluyen agranulocitosis y vasculitis.

Se presenta el caso de un paciente del sexo masculino de 22 años con antecedente de consumo importante de cocaína, quien inició su padecimiento un año antes del ingreso, con lesiones subungueales en ambas manos. Acudió al hospital por necrosis en ambas extremidades superiores, pérdida de la movilidad y exudado purulento, ante lo cual se sospechó necrosis asociada al consumo de levamisol.

Hasta 2016, en México no se ha logrado estimar la prevalencia de esta entidad debido a la escasez de casos reportados; ya que existen únicamente dos informes previos de vasculitis asociada con el consumo de levamisol. Esta situación

resalta la importancia de identificar oportunamente dicha entidad clínica, con el objetivo de intervenir de manera temprana y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.

Palabras clave: Levamisol; vasculitis; cocaína; reacción leucocitoclástica; ANCA.

Levamisole-Induced Leukocytoclastic Vasculitis: An Atypical Presentation Abstract

Levamisole is a veterinary anthelmintic drug that, due to its immunomodulatory properties, was once used in the treatment of various cancers and rheumatoid arthritis. However, in the year 2000, the United States Food and Drug Administration (FDA) withdrew its recommendation for use because of severe adverse effects, including agranulocytosis and vasculitis.

This case involves a 22-year-old male with a history of heavy cocaine use who began experiencing subungual lesions on both hands one year prior to hospital admission. He presented with necrosis in both upper limbs, loss of mobility, and purulent exudate, raising suspicion of levamisole-associated necrosis.

As of 2016, the prevalence of this condition in Mexico remains unknown due to the limited number of reported cases—only two prior reports of levamisole-induced vasculitis exist in the country. This underscores the importance of early

^aHospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México.

* Autora para correspondencia: Karem Patricia Cuevas Rodríguez. Correo electrónico: cuevas.rodiguezk@gmail.com
Recibido: 08-enero-2025. Aceptado: 17-abril-2025.

recognition and diagnosis of this clinical entity in order to initiate timely intervention and improve patient outcomes.

Keywords: Levamisole; vasculitis; cocaine; leukocytoclastic reaction; ANCAs.

INTRODUCCIÓN

El levamisol es un fármaco antihelmíntico veterinario que, por sus efectos inmunomoduladores, se empleó en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer y en casos de artritis reumatoide. Sin embargo, en 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) retiró la recomendación de su uso debido a efectos secundarios adversos que incluyen agranulocitosis y vasculitis. En México, se restringe su uso a antihelmíntico en la ganadería. En las últimas décadas, el levamisol se ha adicionado con fines adictivos a la cocaína, debido a que potencia sus efectos dopaminérgicos¹.

A finales de 2009 y principios de 2010, surgieron reportes de vasculitis cutánea asociada con neutropenia y positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en pacientes consumidores de cocaína contaminada con levamisol². En nuestro país, en el año 2018, se estimaba que hasta un 3.5% de la población adulta había consumido cocaína alguna vez en la vida, 0.8% en el último año y 0.4% en el último mes³. Hasta el 2016, en México, la prevalencia de esta entidad no había podido estimarse debido a que se contaban con solo dos casos reportados de vasculitis asociada con consumo de levamisol⁴, lo que destaca la importancia de identificar de forma oportuna esta entidad para intervenir con oportunidad y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Se presenta un caso clínico-patológico de un paciente de 22 años que acudió al hospital por necrosis en ambas manos, pérdida de la movilidad y exudado purulento.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino de 22 años con antecedente de consumo importante de cocaína, que había suspendido un año y medio previo al inicio de los síntomas. Inició su padecimiento actual un

El levamisol es un fármaco antihelmíntico veterinario que, por sus efectos inmunomoduladores, se empleó en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer y en casos de artritis reumatoide. Sin embargo, en 2000, la FDA retiró la recomendación de su uso debido a efectos secundarios adversos que incluyen agranulocitosis y vasculitis. En México, se restringe su uso a antihelmíntico en la ganadería. En las últimas décadas, el levamisol se ha adicionado con fines adictivos a la cocaína, debido a que potencia sus efectos dopaminérgicos.

año antes del ingreso, con lesiones subungueales en ambas manos. Acudió con médico externo que indicó manejo con aseo y ketoconazol.

Dos meses después, se agregaron múltiples nódulos, algunas de mayor tamaño que parecían nódulos subcutáneos de bordes irregulares y difusos, que ocasionaron manchas eritemato-violáceas en la superficie, no confluentes, localizadas en tronco (cara anterior con predominio en tercio superior) y extremidades superiores de forma bilateral en región de cara anterior, con predominio en antebrazo, no dolorosas (**figura 1**). Presentó dificultad para la movilización, con posterior aparición de necrosis en los 5 dedos de la mano, así como salida de escaso material purulento en la región metacarpiana de las manos y aparición de lesiones ulcerativas en ambos antebrazos, dolorosas (**figura 2, figura 3a y 3b**), sin respuesta al manejo médico con curaciones y antibioticoterapia basada en metronidazol y dicloxacilina.

Posteriormente, inició con zonas de alopecia en piel cabelluda y pérdida involuntaria de peso, no cuantificada por el paciente. Por persistencia de los síntomas, ingresó a cargo del servicio de Medicina Interna, donde se encontró, a la exploración, lesiones cutáneas sugestivas de nódulos no dolorosos distribuidos en tórax, porción proximal de extremidades torácicas y pélvicas, así como zonas extensas



Figura 1. Afectación en cara anterior del tronco, con predominio en el tercio superior, y en extremidades superiores, de forma bilateral. En región anterior de los antebrazos se observan múltiples nudosidades, algunas de mayor tamaño; son aparentemente nódulos subcutáneos de bordes irregulares y difusos, que provocan manchas eritemato-violáceas en la superficie.



Figura 2. Brazo derecho hipotrófico con equimosis en superficies medial y lateral de brazo y antebrazo. Se aprecia una herida de 7×5 cm en la cara dorsal de la muñeca, de bordes irregulares y asimétricos. La mano presenta edema con godete positivo, necrosis de los dedos desde la punta digital hasta la falange proximal, arcos de movilidad disminuidos y pérdida de sensibilidad, principalmente en la mano.



Fotos: Cuevas Rodríguez et al.

Figuras 3a y 3b. Brazo izquierdo hipotrófico, con herida de 5×5 cm en la cara dorsal del antebrazo, de bordes irregulares, asimétrica y necrótica. La mano muestra edema con godete positivo y necrosis de los dedos desde la punta digital hasta la falange distal, movilidad articular reducida y pérdida de sensibilidad predominante en la mano.

de alopecia no cicatrizal en piel cabelluda parietal, temporal y occipital.

Como parte del protocolo diagnóstico por sospecha de lupus eritematoso sistémico, se realizó recolección de orina de 24 horas, que evidenció microproteinuria en orina de 766 mg/24 h, con sedimento urinario inactivo. Así como perfil inmunológico, en el que se encontraron anticuerpos antinucleares con patrón citoplasmático a un título de 1:640, anti-DNA en 520.27 UI/ml, hipocomplementemia con C3 en 38.68 mg/dl y C4 en 7.66 mg/dl, factor reumatoide de 263 UI/ml e IgG de

1830 mg/dl. Los anticuerpos anti-Sm resultaron negativos, al igual que el panel viral para virus hepatotropos. La prueba GeneXpert fue negativa.

Debido a la heterogeneidad de los hallazgos, se solicitaron estudios complementarios en un hospital externo, cuyos resultados mostraron: cANCA 1:320, pANCA 1:80, anticoagulante lúpico negativo, anti-MPO 1.1 (menor a 2), anti-PR3 1.3 (menor a 2), anticardiolipina IgG y anticuerpos anti-β2 glicoproteína IgG negativos (**tabla 1**).

En relación con la necrosis, el paciente fue valorado por los servicios de Angiología, Cirugía General,

Tabla 1. Estudios de laboratorio

| Examen | Resultado | Valor de referencia |
|--|---------------------------|---|
| <i>Recolección de orina de 24 horas</i> | | |
| Volumen | 2740 ml | |
| Microproteínas en orina de 24 horas | 766 mg/24 horas | 50-80 en reposo, hasta 300 después de un esfuerzo |
| <i>Examen general de orina</i> | | |
| pH | 7.0 | 5.5-6.5 |
| Esterasa leucocitaria | Negativo LEU/µL | Negativo |
| Nitritos | Negativo | Negativo |
| Proteínas | 70 mg/dL | Negativo |
| Glucosa | Normal | Negativo |
| Cetonas | Negativo | Negativo |
| Células epiteliales | Escasas | Escasas |
| Leucocitos | 5 por campo | 0-5 por campo |
| Eritrocitos en orina | 1 por campo | 0-2 por campo |
| Bacterias | Moderado | Negativo |
| Sedimento urinario | Inactivo | Inactivo |
| <i>Perfil inmunológico</i> | | |
| Ac. antinucleares inmunofluorescencia | Citoplasmático fino 1:640 | Negativo |
| Ac. contra el ácido desoxirribonucleico (anti-ADN) | 520.27 UI/ml | Negativo 0-200 Dudososo 201-300 Positivo moderado 301-800 Positivo fuerte >800 |
| C3 (complemento) | 38.69 mg/dL | 79.00-152.00 |
| c4 (complemento) | 7.66 mg/dL | 16.00-38.00 |
| Factor reumatoide | 263 UI/ml | 0.20 |
| Immunoglobulina G | 1830.00 mg/dL | 751-1560 |
| Anticuerpos anti-SMITH (Sm) | 10.14 U/ml | Negativo <20 Positivo débil 20-39 Positivo moderado 40-80 Positivo fuerte >80 |

Continúa en la siguiente página...

Tabla 1. Continuación...

| Panel viral | | |
|--|-------------------------|---|
| HBsAg | No reactivo | No reactivo |
| Anti-CMV IgG | Título 208 UI/ml | No reactivo <5.9 Zona gris 6.0 Reactivo >6.1 |
| Anti-CMV IgM | Título 0.70 UI/ml | No reactivo <0.85 Zona gris 0.85- 0.99 Reactivo >1.0 |
| Anti-HA IgM | No reactivo | No reactivo |
| Anti-HBc IgM | No reactivo | No reactivo |
| Anti-TOXO IgG | Título 0.3 UI/ml | No reactivo <1.6 Zona gris 1.6-2.9 Reactivo <3 |
| Anti-TOXO IgM | Título 0.05 UI/ml | No reactivo <0.50 Zona gris 0.51-0.59 Reactivo > 0.60 |
| HBeAg | No reactivo | No reactivo |
| Anti HCV | No reactivo | No reactivo |
| Anti-HIV 1+2 (ELISA) | No reactivo | No reactivo |
| Perfil inmunológico externo | | |
| Anticoagulante lúpico | Negativo | Negativo |
| Ac. Anti-MPO (IgG; ELISA) | 1.1 U/mL | ≤2.0 |
| Ac. Anti-PR3 alta sensibilidad (IgG; ELISA) | 1.3 U/mL | ≤2.0 |
| Anticuerpos anti-cardiolipina IgG (ELISA) | 7.0 UGPL | ≤8.4 |
| Anticuerpos anti-cardiolipina IgM (ELISA) | 11.0 UMPL | ≤13.1 |
| Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) | cANCA 1:320; pANCA 1:80 | ≤1.20 |
| Anticuerpos anti-B2 glicoproteína 1 IgG | 3.4 U/mL | ≤9.2 |
| Anticuerpos anti-B2 glicoproteína 1 IgM | 2.8 U/mL | ≤8.9 |

mL: mililitro; mg: miligramo; LEU/μL: leucocitos por microlitro; mg/dL: miligramo por decilitro; Ac: anticuerpo; HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; anti-CMV IgG: anticuerpo IgG contra citomegalovirus; anti-CMV IgM: anticuerpo IgM contra citomegalovirus; anti-HA IgM: anticuerpo IgM contra virus de hepatitis A; anti-HBc IgM: anticuerpo IgM contra el antígeno core de la hepatitis B; anti-Toxo IgG: anticuerpo IgG contra *Toxoplasma gondii*; anti-Toxo IgM: anticuerpo IgM contra *Toxoplasma gondii*; HBeAg: anticuerpo E de hepatitis B; anti-HCV: anticuerpos contra hepatitis C; anti-HIV 1+2 (ELISA): anticuerpos contra VIH tipo 1 y 2 por ELISA; Ac anti-MPO: anticuerpos anti-mieloperoxidasa; anti-PR3 (alta sensibilidad): anticuerpos contra proteinasa 3 (prueba de alta sensibilidad).

Cirugía Plástica y Ortopedia, quienes determinaron que no era candidato a tratamiento quirúrgico por el alto riesgo de progresión de la necrosis y la posible necesidad de manejo radical.

Se decidió la toma de biopsia de lesiones cutáneas por parte del servicio de Dermatología, cuyo resultado reportó paniculitis con necrosis hialina, reacción leucocitoclástica y vasculitis compatible con paniculitis lúpica.

Con base en estos hallazgos, el Servicio de Reumatología inició tratamiento inmunosupresor con

deflazacort, calcio, vitamina D, paracetamol/tramadol, gabapentina y cilostazol.

En el seguimiento a los 3 meses, el paciente presentó, en la exploración física, recuperación total de las zonas de alopecia y mejoría en la coloración y lesiones nodulares de ambas extremidades superiores (**figura 4**) (**figura 5a y 5b**).

DISCUSIÓN

En el caso presentado, se inició el protocolo diagnóstico debido al antecedente de consumo de



Figura 4. Máculas pigmentadas en la extremidad superior derecha.



Figuras 5a y 5b. Mano izquierda con necrosis seca de todos los dedos, y fusión de los dedos tercero y cuarto. Vista anterior y posterior.

cocaína en los últimos 2 años y la presencia de lesiones cutáneas compatibles con vasculitis asociada a levamisol, además de la temporalidad y la ausencia de biomarcadores altamente sugestivos de otra entidad.

El levamisol es un antiparasitario de uso veterinario que, sin embargo, ha sido empleado como adulterante de la cocaína por su efecto sinérgico en los circuitos de recompensa, la prolongación de los efectos estimulantes de la cocaína, la inhibición de la monoamino oxidasa y su acción agonista sobre los receptores nicotínicos del sistema nervioso central⁵.

La vasculitis asociada al consumo de cocaína adulterada con levamisol es una entidad caracterizada por la positividad de ANCA, agranulocitosis en el 50 al 60% de los casos, y lesiones cutáneas que pueden afectar extremidades, abdomen y tórax, con una amplia variabilidad de manifestaciones que van desde púrpura reticular hasta úlceras necróticas, como ocurrió en nuestro paciente⁶. Esta entidad puede presentarse desde los primeros meses de consumo, aunque se han reportado casos con inicio hasta un año después⁶.

El mecanismo de daño inducido por el levamisol no ha sido completamente esclarecido. A pesar de ello se ha propuesto que la fisiopatología involucra vasoespasmo digital y la inducción de NETosis a través de receptores muscarínicos. La NETosis es un proceso de muerte celular que implica la liberación de trampas extracelulares formadas por histonas, ADN de doble cadena (dsADN) y gránulos de neutrófilos con mieloperoxidasa (MPO), proteinasa 3 (PR3) y elastasa⁷; que, por tanto, la exposición de este material intracelular promueve la producción de autoanticuerpos contra material genético y así la inducción de enfermedades de tipo autoinmune⁸.

El diagnóstico suele representar un reto clínico y requiere un enfoque multidisciplinario. Al momento, no existe un estudio de laboratorio que por sí solo sea suficiente para el diagnóstico debido a los resultados controversiales en la literatura médica.

En cuanto a las alteraciones bioquímicas, Muñoz-Vahos et al. estudiaron a 30 pacientes con diagnóstico de vasculitis inducida por levamisol y reportaron positividad para ANCA en el 85% de los casos, de los cuales el 93% correspondieron a

p-ANCA y el 7% a un patrón mixto p-ANCA/c-ANCA. Otros hallazgos fueron la positividad para anticuerpos dirigidos contra MPO y PR5 en el 57% de los pacientes, y 43% anticuerpos contra MPO exclusivamente. También se han descrito anticuerpos anti-elastasa, anticoagulante lúpico (hasta en el 73% de los casos), anticardiolipina IgM en el 24%, IgG en el 14% y anti-β2-glicoproteína I en el 15 %. En cuanto a anticuerpos antinucleares, se observó positividad en el 57% y anti-dsDNA en el 35% de los pacientes⁸.

Otra de las alteraciones bioquímicas características de la vasculitis por la cocaína-levamisol es la hipocomplementemia la cual se ha descrito en el 57% de los casos⁸. Cabe señalar que en ocasiones puede haber negativización en las pruebas inmunológicas después de un periodo de hasta 14 meses después del último consumo⁹.

Los hallazgos histopatológicos en piel tienden a ser inespecíficos en la vasculitis por cocaína-levamisol con resultados que van desde trombosis intravascular y/o vasculitis leucocitoclástica con infiltración linfocítica perivascular, microangiopatía trombótica, paniculitis y/o necrosis¹⁰, todos ellos compatibles con los resultados obtenidos en la biopsia de nuestro paciente.

Debido a la heterogeneidad en la presentación clínica de esta patología, resulta fundamental establecer diagnósticos diferenciales adecuados. Entre las entidades que deben considerarse se encuentran las vasculitis de vasos pequeños, como poliangeítis granulomatosa, poliangeítis microscópica y poliangeítis granulomatosa eosinofílica; todas ellas con manifestaciones clínicas similares a la vasculitis inducida por cocaína-levamisol y con posible positividad para ANCA². También deben considerarse otras entidades como el síndrome de Stevens-Johnson, malignidad, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y otras alteraciones de origen trombótico⁸. Para descartar estos diagnósticos, se requiere una adecuada correlación entre la anamnesis, la presentación clínica, los estudios serológicos —incluyendo hemograma y autoanticuerpos (ANCA, ANA y antifosfolípidos)—, así como una interpretación adecuada de la temporalidad de los hallazgos y los resultados histopatológicos.

Actualmente, no existe un tratamiento específico para esta entidad; sin embargo, la suspensión del consumo de cocaína es fundamental. Existen algunos tratamientos que se han utilizado con éxito como la dapsona, inmunoglobulina y pentoxifilina para las lesiones cutáneas, así como colchicina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para las artralgias referida por algunos pacientes. El uso de esteroides sistémicos sigue siendo controvertido debido a sus efectos adversos y al riesgo elevado de infecciones, ya que con frecuencia las lesiones cutáneas pueden encontrarse sobreinfectadas. En general, el pronóstico es benigno, con mejoría de las lesiones dérmicas de las 2 a 3 semanas⁸.

El caso reportado resalta el desafío diagnóstico que representa esta entidad, debido a la diversidad de manifestaciones clínicas y bioquímicas en un paciente con vasculitis por cocaína-levamisol, con presentación posterior a 12 meses con respecto al último consumo en quien de primera instancia se reportó positividad para hipocomplementemia, anticuerpos antinucleares y anti-DNA. Negativo para anticuerpos c-ANCA ni p-ANCA cuando se le ingresó para su estudio y positividad en la segunda determinación para ANCA con patrón c ANCA 1:320 y p ANCA 1:80. El paciente fue tratado con esteroide sistémico con posterior mejoría de las lesiones cutáneas. Con el caso anterior destacamos la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de cocaína, de manera que se establezca un abordaje diagnóstico y un manejo oportuno, e intervenir a tiempo para mejorar su pronóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés ni haber recibido ningún financiamiento en la realización del presente trabajo. ●

REFERENCIAS

- Márquez J, Aguirre L, Muñoz C, Echeverri A, Restrepo M, Pinto LF. Cocaine-Levamisole-Induced Vasculitis/Vasculopathy Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(36):1-5.
- Roberts JA, Chévez-Barrios P. Levamisole-Induced Vasculitis: A Characteristic Cutaneous Vasculitis Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine Arch Pathol Lab Med. 2015;139(8):1058-1061.
- Villatoro-Velázquez JA, Reséndiz-Escobar E, Mujica-Salazar A, Bretón-Cirett M, Cañas-Martínez V, Soto-Hernández I, et al. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 (Internet). México: Secretaría de salud. 2017; (citado 17/01/2025). Disponible en: https://inprf.gob.mx/psicosociales/archivos/ena/ENCODAT_DRO-GAS_2016-2017.pdf
- Martínez-Velasco MA, Flores-Suárez LF, Toussaint-Caire S, Rodríguez-Carreón A, Díaz-Lozano M, Sánchez-Armendáriz K. Vasculopatía trombótica por cocaína probablemente adulterada con levamisol: reporte de 2 casos Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015;53(1):1-3.
- Cascio, Michael J, Kuang-Yu J, Cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome: a disease of neutrophil-mediated autoimmunity. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(1):29-36.
- Calligaris M, Nipotil J, Gorosito M, Garrido MG, Fernández Bussy, RA. Vasculitis inducida por cocaína. Dermatología Argentina. 2017;23(4):196-198.
- Carmona-Rivera C, Purmalek MM, Moore E, Waldman M, Walter PJ, Garraffo HM, et al. A role for muscarinic receptors in neutrophil extracellular trap formation and levamisole-induced autoimmunity. *CI Insight.* 2017;2(3):1-16.
- Saldarriaga-Santamaría S, Mesa-Mesa C, Mejía-Giraldo AM, Peña-Zúñiga EB. Manifestaciones dermatológicas secundarias al uso de cocaína y levamisol. *Piel (Barc).* 2022;37(3):162-168.
- Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A, Abadi MA, Lipoff J, Kotlyar D, et al. A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1385-1392.
- Salas-Espíndola Y, Peniche-Castellanos A, López-Gehrke I, Mercadillo-Pérez P. Leukocytoclastic Vasculitis Related to Cocaine Use. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(10):825-836.

La vasculitis asociada al consumo de cocaína adulterada con levamisol es una entidad caracterizada por la positividad de ANCA, agranulocitosis en el 50 al 60% de los casos, y lesiones cutáneas que pueden afectar extremidades, abdomen y tórax, con una amplia variabilidad de manifestaciones que van desde púrpura reticular hasta úlceras necróticas, como ocurrió en nuestro paciente. Esta entidad puede presentarse desde los primeros meses de consumo, aunque se han reportado casos con inicio hasta un año después.