

Vasculitis inducida por cocaína-levamisol con manifestaciones cutáneas, articulares y abdominales: reporte de caso

Cocaine-levamisole induced vasculitis with cutaneous, joint and abdominal manifestations: case report

María P. Villa-Saldarriaga ^a, María C. Rave-Aguirre ^b,
Juliana Ceballos-Giraldo ^c, Ana M. Vanegas-Torres ^d,
José J. Aristizábal-Hernández ^e, Miguel A. Mesa-Navas ^f

- a. Médica Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-8867>.
- b. Médica Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5718-6158>.
- c. Médica Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5127-0305>.
- d. Médica Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5609-6537>.
- e. Médico especialista en Toxicología Clínica y Magíster en Ciencias Clínicas de la Clínica Universitaria Bolivariana y profesor asociado de la Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-1172>.
- f. Médico especialista en Reumatología de la Clínica Universitaria Bolivariana y profesor asociado de la Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5625-6791>.

DOI: <https://doi.org/10.22517/25395203.24982>

Resumen

El levamisol es un antiparasitario de uso veterinario que actualmente es empleado para aumentar el volumen y la potencia de la cocaína. La mezcla de estas dos sustancias puede causar un cuadro caracterizado por lesiones propias de la cocaína, como la afección del cartílago septal con perforación del tabique nasal, y vasculitis cutánea de pequeños vasos con afectación de los pabellones auriculares y del cartílago nasal, afección conocida como vasculitis inducida por cocaína-levamisol (VICOL) que puede avanzar a necrosis e incluso ulceraciones cutáneas, asociadas a agranulocitosis, artralgias y glomerulonefritis. En el presente artículo se describe el caso de un paciente con historia de consumo de sustancias en quien se encontraron lesiones

purpúricas palpables en miembros superiores, tronco, pabellones auriculares y miembros inferiores. Se consideró una clínica sugestiva de VICOL dado el antecedente de consumo de sustancias. En el proceso diagnóstico se descartaron entidades como la vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y crioglobulinemia, entre otras posibles afecciones. Se llevó a cabo un tratamiento con esteroides y con ello presentó una respuesta adecuada, pero luego recurrieron los síntomas, particularmente abdominales, los cuales se consideraron asociados con vasculitis. Se le brindó manejo adicional con ciclofosfamida y nuevos pulsos de esteroides, con que se logró el control total de los síntomas. A través este caso se resaltan entonces los ejercicios diagnósticos y clínicos en la vasculitis cocaína-levamisol, y se sugiere la consideración de los síntomas abdominales como posible componente del cuadro vasculítico.

Palabras claves: trastornos relacionados con sustancias, vasculitis, cocaína, levamisol.

Abstract

Levamisole is an antiparasitic agent for veterinary use. Currently it is used to increase the volume and potency of cocaine. Levamisole and cocaine combined result in the septum nasal perforation and small-vessel vasculitis in the ears and nasal cartilage. These findings are known as cocaine levamisole-induced vasculitis and can progress to necrosis and even skin ulceration, which is associated with agranulocytosis, arthralgia, and glomerulonephritis. This article describes the case of a patient with a history of substance abuse in whom palpable purpuric lesions were found in the upper and lower limbs, trunk, and ears. A clinical condition suggestive of vasculitis induced by cocaine-levamisole was considered, given the history of substance consumption. In the diagnostic process, entities such as Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) vasculitis and cryoglobulinemia, among other possible conditions, were ruled out. Steroid treatment was carried out, to which the patient had an adequate response, but then symptoms recurred, particularly abdominal, which were associated with vasculitis. Additional management with cyclophosphamide and new steroid pulses were provided, and with those symptom control was achieved. In this case report highlights the diagnostic and clinical exercises in cocaine levamisole vasculitis and is suggested the consideration of abdominal symptoms as a possible component of the vasculitis flare.

Key words: Substance use disorder, vasculitis, cocaine, levamisole.

1. Introducción

La vasculitis inducida por cocaína-levamisol (VICOL) genera un conjunto de síntomas sistémicos caracterizados por lesiones de la línea media, vasculitis de pequeños vasos, agranulocitosis, fiebre, artralgia, necrosis del lóbulo de la oreja y también incluye manifestaciones reumatológicas(1). El diagnóstico es clínico, pero puede apoyarse en pruebas de laboratorio con el fin de descartar diagnósticos diferenciales. El objetivo de este reporte de caso es informar a los lectores sobre una enfermedad cada día más común en nuestro medio, hacer hincapié en manifestaciones atípicas como lo son los síntomas abdominales y alertar sobre la necesidad de hacer un diagnóstico y tratamiento oportunos con el fin de evitar complicaciones e incluso la muerte.

2. Reporte de caso

Hombre de 21 años de edad, con antecedente de púrpura trombocitopénica inmunológica en la infancia, sin evidencia de recaídas desde entonces. Consultó por un cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en la aparición de lesiones purpúricas palpables y pruriginosas en el antebrazo derecho que posteriormente se expandieron a la totalidad de ambos miembros superiores, tronco y pabellones auriculares. Adicionalmente, presentó edema en miembros inferiores, úlceras en ambos maléolos y dolor articular intenso ante lo cual el paciente decidió automedicarse con 15 mg/día de prednisolona por cuatro días. Al no percibir mejoría de sus síntomas, decidió consultar al médico. En el interrogatorio, el paciente refirió consumo de marihuana de forma regular pero negó el consumo de otras sustancias de abuso. En el examen físico, como hallazgo principal, se le detectó un exantema confluyente en miembros superiores e inferiores, lesiones purpúricas en ambos pabellones auriculares (Imagen 1) y úlceras en ambos maléolos externos con edema grado I de miembros inferiores (Imagen 2).



Imagen 1. Lesiones purpúricas en pabellón auricular



Imagen 2. Úlcera y lesiones purpúricas en maléolo externo.

En los exámenes iniciales, se le detectó una discreta elevación de la proteína C reactiva y una leucocitosis a expensas de los neutrófilos. El resto de los paraclínicos, incluyendo pruebas de función hepática y renal, uroanálisis, tiempos de coagulación y exámenes reumatológicos como crioglobulinas, ANCAs, anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos nucleares extraíbles (ENAs), factor reumatoide, anticuerpos hepatitis C, anticuerpos hepatitis B, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y complemento C3 y C4, se encontraban en rangos de normalidad. No obstante, por las lesiones altamente sugestivas de consumo de cocaína contaminada con levamisol, se decidió practicarle prueba de tóxicos en orina, la cual resultó positiva para marihuana y cocaína. Con este resultado, se interrogó de nuevo al paciente quien luego admitió el consumo regular de cocaína.

Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 500 mg/día por tres días y se continuó con prednisolona 50 mg/día, logrando una mejoría significativa de las lesiones cutáneas. No obstante, cinco días después del alta, el paciente se presentó nuevamente en urgencias con queja de dolor abdominal intenso por lo que se le solicitó TAC de abdomen cuyo resultado no reportó alteraciones. Sin embargo, ante lo temprano del cuadro clínico después del egreso, la sintomatología y la alta sospecha de vasculitis, se procedió a complementar el tratamiento con ciclofosfamida 750 mg dosis única y se reiniciaron los pulsos de metilprednisolona 500 mg/día por tres días, con este tratamiento se logró mejoría completa de los síntomas, el paciente fue dado de alta sin complicaciones y no tuvo necesidad de nuevos ingresos a la institución.

Consideraciones éticas:

Para la elaboración del presente reporte de caso, el paciente firmó consentimiento informado autorizando la revisión de su historia clínica y la toma de fotografías. Asimismo, se tramitó el permiso institucional de la Clínica Universitaria Bolivariana (Medellín, Colombia) para acceder a la información del paciente y se obtuvo la aprobación por el Comité de Ética en Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana (Medellín, Colombia).

3. Discusión

En su reporte del 2021, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC por sus siglas en inglés), informó que para 2019 aproximadamente veinte millones de personas en todo el mundo habían consumido cocaína en el año anterior. Durante el período 2010-2019 la prevalencia estimada del consumo de cocaína se mantuvo estable, pero por

el crecimiento de la población hubo un aumento del 22% en el número de personas que habían consumido cocaína en el año previo (2). Para su informe de 2020, la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) reportó que en Suramérica hubo una tendencia creciente al consumo de pasta de coca y un porcentaje elevado de pacientes, en tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de sustancias, correspondía a consumidores de cocaína (3). En Colombia, el Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas de 2019 informó que un 10,3% de la población colombiana declaró haber usado alguna sustancia ilícita al menos una vez en la vida, y que un 2,1% de los encuestados (cerca de 136000 personas) declaró haber consumido cocaína alguna vez en la vida (4).

Hoy en día existe en muchos países una problemática por la combinación de cocaína con levamisol y es difícil definir en qué momento se empezó a utilizar esta mezcla. Inicialmente, es posible que se hubiese utilizado por las propiedades físicas que permiten expandir el volumen del producto comercializado. Posteriormente, se le encontró un efecto potenciador de la cocaína ya que aumenta los niveles endógenos del alcaloide y debido a que prolonga la acción de las catecolaminas en la sinapsis por medio del refuerzo del proceso inhibitorio de su recaptación y el bloqueo de la monoaminooxidasa (5,6).

El levamisol es un antiparasitario descubierto en 1966 y fue ampliamente utilizado por su eficacia en el tratamiento de las helmintiasis gastrointestinales y pulmonares en humanos y en animales. En los años setenta se le descubrieron propiedades inmunomoduladoras útiles en múltiples enfermedades reumáticas. No obstante, en los años ochenta se perdió el interés en este medicamento porque los resultados de los estudios no eran concluyentes en cuanto a sus beneficios. Luego, en los años noventa, se volvió a analizar la molécula debido a tres estudios multicéntricos que revelaron su papel como terapia complementaria en el melanoma y en el cáncer de colon (7-9), aunque posteriormente y debido a efectos adversos como la agranulocitosis, fue prohibido su uso en humanos (10). Hoy en día sólo se usa en medicina veterinaria.

La fisiopatología de la VICOL todavía no está establecida completamente. Se sabe que el objetivo inmunológico de esta reacción es la elastasa de neutrófilos (NE), componente principal de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Las NETs son formadas por un complejo proceso inmune consistente en un tipo de muerte programada de neutrófilos en los que se

expulsa el ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear o mitocondrial formando redes que cumplen una función inmunológica fundamental en el atrapamiento de microbios invasores extracelulares, además de otras diferentes funciones patógenas en enfermedades inflamatorias, autoinmunes y trombóticas (11).

Al consumir cocaína contaminada con levamisol, se induce la formación de NETs con la liberación de DNA mitocondrial, factor de supervivencia de células B (BAFF) y elastasa de neutrófilos, principal antígeno objetivo de los ANCAs en los usuarios de cocaína (12). Todo esto rompe la tolerancia inmunológica y aumenta el estado trombótico del paciente, lo que genera la VICOL.

Ambos compuestos son capaces de producir síntomas sistémicos y reumatológicos, por lo que es difícil individualizar sus efectos. El uso de cocaína genera lesiones de la línea media incluyendo la necrosis isquémica del cartílago septal y la perforación del tabique nasal, que son causadas por su efecto vasoconstrictor, por el trauma inducido por los cristales y por la irritación que genera la sustancia directamente en el tejido. Estas lesiones pueden simular una granulomatosis con poliangeitis (13).

El cuadro generado por el consumo de levamisol se asocia con manifestaciones como agranulocitosis, vasculitis cutánea de pequeños vasos, fiebre, artralgias y ocasionalmente glomerulonefritis. Esta vasculitis se caracteriza por ser rápidamente progresiva y dolorosa e inicia con lesiones purpúricas que pueden progresar a necrosis y ulceración cutáneas, con compromiso de las orejas, mejillas, tronco y las extremidades. También puede haber afección gastrointestinal, pero es infrecuente (1,14,15). Al combinar ambos compuestos, se genera un síndrome que, además de inducir lesiones de la línea media, puede generar manifestaciones sistémicas atribuidas principalmente al levamisol.

En nuestro medio, una de las mayores series publicadas hasta la fecha es la de Muñoz-Vahos y colaboradores (16), en esta se reportaron las características de treinta pacientes procedentes de dos ciudades colombianas y cuatro instituciones de alta complejidad, con una edad promedio de 31 años y un tiempo de inicio de los síntomas de doce meses. Las manifestaciones más frecuentes fueron las lesiones en el pabellón auricular, en el 73% de los casos, y la púrpura retiforme en el 83%. La localización más común de esta púrpura fueron los miembros superiores. El 57% de estos pacientes desarrollaron compromiso renal, el 40% articular y el 23%, fiebre (16).

Dentro del diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta especialmente las vasculitis. Los pacientes pueden presentar positividad en algunos exámenes reumatológicos como anticuerpos anticardiolipinas hasta en un 63 % de los casos, crioglobulinas en 65 %, ANAs entre el 20 y el 30 %, anticoagulante lúpico en 51 % y anticuerpos antiDNA y ribonucleoproteína (RNP) positivos con menor frecuencia (1,17,18). La serie de Muñoz-Vahos y colaboradores muestra esta característica particular, que es la positividad en múltiples pruebas no relacionadas, y que se constituyen en lo que la literatura anglosajona llama “arenques rojos” o falsas pistas. Así pues, en esta serie el 73% de los pacientes presentaban anticoagulante lúpico, el 24% cardiolipina IgM, 15% cardiolipina IgG, 57% ANAs y 35% anti DNA. Esto es entonces algo que lleva a sospechar esta condición: la presencia de una enfermedad reumatológica del subtipo vasculítico con positividad para múltiples paraclínicos (16).

De todas las pruebas reumatológicas la que con mayor frecuencia se encuentra positiva en estos casos es la de los ANCAs realizados por inmunofluorescencia, que está presente hasta en un 93 % de los pacientes. El patrón reportado es un patrón atípico (X-ANCA), aunque en laboratorios con poca experiencia en su medición pueden reportarse patrones perinucleares (p-ANCA,) lo que dificulta el proceso diagnóstico (13,19).

En pacientes con sospecha de VICOL deben solicitarse adicionalmente pruebas de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para proteinasa-3 y mieloperoxidasa, que son específicos de las vasculitis ANCA positiva. Esto orientaría a una vasculitis primaria y no a la VICOL. Otros anticuerpos que pueden ser útiles son los anticuerpos antielastasa, como blanco antigénico en la VICOL, pero no siempre están disponibles (20). Los datos locales muestran una positividad de ANCA por inmunofluorescencia indirecta o ELISA en un 85%, predominantemente de patrón perinuclear (93%), y en un 7% de patrón mixto (perinuclear y citoplasmático), con presencia de doble positividad por ELISA tanto para anticuerpos contra proteinasa 3 como anti mieloperoxidasa (57%) y en un 43% positivo únicamente para anticuerpos contra mieloperoxidasa (16).

«Ambos compuestos son capaces de producir síntomas sistémicos y reumatológicos, por lo que es difícil individualizar sus efectos.»



Por otro lado, puede confirmarse la presencia de levamisol en orina a través de cromatografía de gases - espectrofotometría de masas, pero debido a que la vida media del levamisol es corta (5,6 horas) su identificación se dificulta, aun teniendo un resultado positivo para cocaína en sangre o en orina, que en este caso puede detectarse por este mismo método diagnóstico, hasta 48 horas luego del consumo (21,22).

El pilar fundamental del tratamiento es la deshabituación al consumo de la sustancia e igualmente se debe hacer manejo de las heridas considerando la necesidad de desbridamiento quirúrgico o de tratamiento antibiótico. Si con estas medidas y con la abstinencia al consumo no hay mejoría, o si hay manifestaciones graves, se pueden usar ciclos cortos de esteroides (15).

Los resultados de investigaciones son variables para otros tratamientos con colchicina, metotrexate, anticoagulantes, dapsona, pentoxifilina, inmunoglobulina, micofenolato mofetil, ciclosporina, ciclofosfamida y talidomida (19), incluso ante compromisos graves se ha utilizado plasmaféresis (23). Algunas otras complicaciones como la leucopenia por levamisol han sido tratadas exitosamente con factor estimulante de colonias (18).

Luego de instaurado el tratamiento, la mejoría clínica se observa en las primeras 48 horas. La neutropenia puede resolver en cinco a diez días y las lesiones cutáneas se resuelven completamente en dos a tres semanas. No obstante, las alteraciones inmunológicas pueden persistir alteradas hasta catorce meses luego de la suspensión del consumo y si hay recaída en el consumo, se puede generar una respuesta inmunológica de mayor intensidad (24).

En conclusión, reportamos un caso de vasculitis inducida por cocaína-levamisol con manifestaciones típicas cutáneas y articulares, además de manifestaciones abdominales, que tuvieron resolución completa con el tratamiento inmunosupresor instaurado con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida a las dosis descritas. El compromiso del pabellón auricular fue fundamental para el diagnóstico pues no siempre se cuenta con una anamnesis en la que el paciente abiertamente reconozca el consumo de dicha sustancia. Es por ello por lo que se requiere una alta sospecha diagnóstica y pericia clínica, además en algunos casos, ayudas diagnósticas para descartar otros posibles diagnósticos diferenciales. Se sugiere así mismo la consideración de los síntomas abdominales como posible componente del cuadro vasculítico.

Financiación: ninguna.

Conflictos de interés: ninguno.

Correspondencia electrónica: josej.aristizabal@upb.edu.co

Referencias

1. 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* [Internet]. 2011 [consultado 23 enero 2022];30(10):1385-92. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-011-1805-3>
2. Quirt IC, Shelley WE, Pater JL, Bodurtha AJ, McCulloch PB, McPherson TA, et al. Improved survival in patients with poor-prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: A phase III study by the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* [Internet] 1991 [consultado 23 enero 2022];9(5):729-35. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1991.9.5.729>
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and Fluorouracil for Adjuvant Therapy of Resected Colon Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 [consultado 23 enero 2022];322(6):352-8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199002083220602>
4. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and their combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* [Internet] 1989 [consultado 23 enero 2022];7(10):1447-56. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1989.7.10.1447>
5. Amery WKP, Bruynseels JPJM. Levamisole, the story and the lessons. *Int J Immunopharmacol* [Internet] 1992 [consultado 23 enero 2022];14(3):481-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90179-O](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90179-O)
6. United Nations Office on Drugs and Crime. Drug Market Trends: Cocaine, Amphetamine-Type Stimulants [Internet] 2021[consultado 23 enero 2022]. Disponible en: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_4.pdf
7. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Informe [Internet]. 2021. 160 p. Available from: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2020/Annual_Report/E_INCB_2020_1_spa.pdf
8. Ministerio de Justicia y del Derecho - Observatorio de Drogas de Colombia (ODC). Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia 2019. Informe final [Internet]. Bogotá DC.; 2019. Disponible en: <http://201.217.213.202/Portals/1/publicaciones/pdf/estudio Nacional de consumo 2019.pdf>
9. Chang A, Osterloh J, Thomas J. Levamisole: a dangerous new cocaine adulterant. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):408-411. doi:10.1038/clpt.2010.156
10. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology* [Internet] 1998 [cited 2017 November];19(5):417-27. Available from: [http://www.nature.com/doi/10.1016/S0893-133X\(98\)00034-7](http://www.nature.com/doi/10.1016/S0893-133X(98)00034-7)
11. Mesa MA, Vasquez G. NETosis. *Autoimmune Diseases*. [Internet]2013 [cited 2017 November]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/651497>
12. Lood C, Hughes GC. Neutrophil extracellular traps as a potential source of autoantigen in cocaine-associated autoimmunity. *Rheumatology* [Internet]. 2016 [cited 2017 November];56(4):638-643. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew256>
13. Berman M, Paran D, Elkayam O. Cocaine-Induced Vasculitis. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2016[cited 2017 November];7(4):e0036. Available from: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10263>
14. De La Hera I, Sanz V, Cullen D, Chico R, Petiti G, Villar M, et al. Necrosis of ears after use of cocaine probably adulterated with levamisole. *Dermatology* [Internet]. 2011 [cited 2017 November] ;223(1):25-8. Available from: <https://doi.org/10.1159/000329436>
15. 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* [Internet]. 2011[cited 2017 November];41(3):434-44. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.05.009>

16. Muñoz-Vahos CH, Herrera-Uribe S, Arbeláez-Cortés Á, Jaramillo-Arroyave D, González-Naranjo LA, Vásquez-Duque G, et al. Clinical Profile of Levamisole-Adulterated Cocaine-Induced Vasculitis/Vasculopathy: A 30-Case Series. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 [cited 2017 November];25(3):E16–26. Available from: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000813>
17. Khan TA, Cuchacovich R, Espinoza LR, Lata S, Patel NJ, Garcia-Valladares I, et al. Vasculopathy, hematological, and immune abnormalities associated with levamisole-contaminated cocaine use. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 [cited 2017 November];41(3):445–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.04.010>
18. Lopera G, Lotero J, Montoya L, Duque M, Restrepo D. Vasculitis y neutropenia asociada al consumo de cocaína adulterada con levamisol: nuevas complicaciones para viejos problemas clínicos. *Rev Patol Dual* [Internet]. 2016 [citado 2017 noviembre];3(3):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.17579/RevPatDual.03.28>
19. Marquez J, Aguirre L, Muñoz C, Echeverri A, Restrepo M, Pinto LF. Cocaine-Levamisole-Induced Vasculitis/Vasculopathy Syndrome [Internet] 2017 [cited 2017 November] *Curr Rheumatol Rep* ;19(6):36. doi: 10.1007/s11926-017-0653-9
20. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* [Internet] 2004 [cited 2017 November];50(9):2954–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20479>
21. Lynch KL, Dominy SS, Graf J, Kral AH. Detection of levamisole exposure in cocaine users by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2011 [cited 2017 November];35(3):176–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/anatox/35.3.176>
22. Waller JM, Feramisco JD, Alberta-Wszolek L, McCalmont TH, Fox LP. Cocaine-associated retiform purpura and neutropenia: Is levamisole the culprit? *J Am Acad Dermatol* [Internet] 2010 [cited 2017 November];63(3):530–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.01.055>
23. Pavenski K, Vandenberghe H, Jakubovic H, Adam DN, Garvey B, Streutker CJ. Plasmapheresis and steroid treatment of levamisole-induced vasculopathy and associated skin necrosis in crack/cocaine users. *J Cutan Med Surg* [Internet] 2013 [cited 2017 November];17(2):123–8. Available from: <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12028>
24. Imbernón-Moya A, Chico R, Aguilar-Martínez A. Manifestaciones cutáneas y mucosas asociadas al consumo de cocaína. [Internet] 2016 [cited 2017 November] *Medicina Clinica*; 544–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.015>