



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ADULTERANTES DE DROGAS ILÍCITAS

Autor: María Jesús Nicolás Ruiz

D.N.I.: 52018400-J

Tutor: Damián Córdoba Díaz. Departamento de Farmacia y
Tecnología Farmacéutica

Convocatoria: junio de 2015

1. Resumen.

Los adulterantes se incorporan a las drogas de abuso ilícitas con el objetivo de incrementar su acción, minimizar efectos indeseables o aumentar la cantidad de producto. En España, la cocaína es la droga más adulterada y el levamisol, el adulterante encontrado en el mayor porcentaje de muestras analizadas, seguido por cafeína, fenacetina y anestésicos locales. El levamisol es un fármaco antihelmíntico con propiedades inmunomoduladoras e inmunoestimulantes capaz de potenciar *in vivo* la acción de la cocaína. El sinergismo entre ambos compuestos es consecuencia de un incremento de la actividad dopaminérgica así como de la inhibición del metabolismo de la droga. Por otro lado, el aminorex —principal metabolito del fármaco— posee propiedades anfetamínicas que contribuyen a los efectos euforizantes de la cocaína. Los principales efectos adversos del consumo de cocaína adulterada con levamisol incluyen agranulocitosis, formación de autoanticuerpos séricos, vasculopatía cutánea con o sin vasculitis e hipertensión pulmonar idiopática secundaria a la formación de aminorex.

2. Introducción y antecedentes.

La adulteración es una realidad preocupante y creciente en el mercado de las drogas de abuso ilícitas a nivel mundial. Así, a los riesgos derivados del consumo de las mismas se sumarán los efectos adversos de los compuestos empleados como adulterantes, lo que se traducirá en un incremento de la morbimortalidad entre los consumidores.

A continuación se concretan los principales motivos de la adición de adulterantes a las drogas de abuso:

- Incorporación a la droga en su lugar de destino como agentes de carga. Este es el caso de hidratos de carbono como inositol, manitol o lactosa, así como del algodón, la celulosa, el almidón o el sulfato cálcico, es decir, diluyentes o sustancias químicamente inertes de color y textura similares a los de la droga, utilizadas frecuentemente para incrementar la cantidad de producto final. Tras su inyección intravenosa, estas sustancias podrían embolizar provocando granulomatosis reactiva a nivel de retina, hígado, riñones, endocardio, cerebro o pulmones. En caso de afectación de éstos últimos, podrá aparecer hipertensión pulmonar irreversible y fallo ventricular derecho.

- Potenciación de los efectos de la droga. Así, la lidocaína se adiciona a la cocaína para mimetizar el adormecimiento de la lengua producido por la cocaína de alta

pureza. Por su parte, el fentanilo detectado en muestras de heroína potencia los efectos opioides de la droga, provocando la muerte por depresión respiratoria a dosis mucho más bajas de lo que es capaz de hacerlo la heroína individualmente. De hecho, el dúo heroína/fentanilo evidencia las graves consecuencias de la adulteración, habiéndose relacionado con una serie de sobredosis letales en 2006.

- Disminución de efectos secundarios indeseables. Algunos ejemplos son la adición de diltiazem a la cocaína para disminuir la activación simpática o la presencia de los simpaticomiméticos clenbuterol y cafeína en muestras de heroína.

Los adulterantes incorporados a la droga con estos fines suelen añadirse en origen, garantizándose así el procesado completo de la misma en el momento del transporte [1].

El presente trabajo de revisión bibliográfica está basado en el informe publicado en el año 2013 por el Servicio de Análisis de Sustancias de Energy Control, proyecto de reducción de riesgos en el consumo de drogas de la ONG Asociación Bienestar y Desarrollo, con el que colaboran entidades como European Agency for Health and Consumers (EAHC) o Plan Nacional sobre Drogas (PNSD), dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dicho informe ofrece los siguientes datos relevantes:

- Como nueva tendencia en lo que a adulteración se refiere, cabe destacar un aumento en la presencia de NPS (New Psychoactive Substances) como adulterantes de las drogas ilegales consideradas "tradicionales".

- En España la droga más adulterada es la cocaína, con un 72,3% de las muestras analizadas conteniendo adulterantes. Estos son principalmente levamisol (presente en el 50% de las muestras), cafeína (46,4%), fenacetina (40%), tetracaína (19%), lidocaína (8,9%) y procaína (7,6%); destaca, así, la presencia en un elevado porcentaje de muestras de los adulterantes tóxicos levamisol y fenacetina. Otros posibles adulterantes de la cocaína son la hidroxizina, el diltiazem o la atropina. Este informe señala asimismo un incremento en el número de muestras conteniendo otras sustancias estimulantes en sustitución de la cocaína como, por ejemplo, la efedrina.

Es frecuente, asimismo, la presencia de varios adulterantes en una única muestra de droga (31% de las mismas contenían tres o más adulterantes), con el consiguiente peligro que ello conlleva por interacciones de la droga con los adulterantes o de éstos entre sí. Especialmente habitual es el conjunto cocaína, cafeína y anestésicos locales.

- Por su parte, el *speed* demostró ser la segunda sustancia más adulterada, seguida por el MDMA en pastillas [2].

Teniendo en cuenta que la cocaína es la droga más adulterada en el mercado español de drogas de abuso, en esta revisión nos centraremos en ella.

La cocaína es una de las drogas más consumidas a nivel mundial. De hecho, según el Informe Europeo sobre Drogas correspondiente al año 2014 y elaborado por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, un 8,8% de adultos españoles con edades comprendidas entre los 15 y los 64 años habría consumido cocaína alguna vez en su vida; este porcentaje es considerablemente superior a la media europea, situada en el 4,2% [3].

La cocaína es un alcaloide con estructura de benzoilmetilecgonina extraído de las hojas de *Erythroxylum coca*. Se administra principalmente por vía intranasal (esnifada) e intravenosa en forma de clorhidrato de cocaína, el cual tiene aspecto de cristales blancos escamosos, sabor amargo y provoca insensibilidad gustativa debido a su acción anestésica local. La droga actúa como una amina simpaticomimética de acción indirecta, inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina, dopamina y serotonina. Mientras que la euforia y la adicción que produce responden a un incremento de dopamina en la hendidura sináptica, el aumento de la biodisponibilidad de noradrenalina media la mayor parte de los efectos farmacológicos y de las complicaciones de la cocaína. Las acciones farmacológicas de la cocaína incluyen: estimulación potente del sistema nervioso central (en adelante SNC), aumento de la temperatura corporal e incremento de la actividad simpática por estímulo de receptores α y β adrenérgicos, con manifestación destacada sobre el aparato cardiovascular — aumento transitorio de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, formación intensificada de placas de ateroma y aparición de arritmias—. Así, la droga podrá desencadenar un síndrome coronario agudo debido al desarrollo conjunto de vasoconstricción arterial, aterosclerosis acelerada y trombosis, resultando incluso en la muerte súbita del paciente, ya sea o no éste consumidor habitual [4].

3. Objetivos.

Razonar los motivos que llevan a la incorporación de diferentes compuestos como adulterantes de la cocaína y señalar los efectos adversos de cada una de estas asociaciones, muy en particular de la combinación cocaína-levamisol, por ser la más

frecuente en España. Se busca, así, dar a conocer este importante problema de Salud Pública, dado el papel fundamental que el farmacéutico comunitario —como profesional sanitario en contacto directo con el paciente— podrá desempeñar en materia de prevención.

4. Metodología.

Esta revisión bibliográfica está basada en el informe publicado en el año 2013 por el Servicio de Análisis de Sustancias de Energy Control, proyecto de la ONG Asociación Bienestar y Desarrollo. Asimismo, se han empleado las bases de datos Google Académico, Pubmed y ScienceDirect, accediendo a estas dos últimas a través de la página web de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. Los resultados se han obtenido introduciendo las siguientes palabras clave: "cocaine adulterants", "cocaine levamisol", cocaine phenacetin", "cocaine caffeine". La información se ha completado mediante búsquedas en páginas web relevantes como la de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o la del Plan Nacional Sobre Drogas.

5. Resultados y discusión.

Levamisol	
Indicación terapéutica	Antihelmíntico de uso veterinario
Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de receptores ionotrópicos de acetilcolina • Inhibición de transportadores de dopamina, noradrenalina y serotonina
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitosis • Leucopenia con neutropenia severa y fiebre • Vasculopatía trombótica y vasculitis • Leucoencefalopatía inflamatoria multifocal reversible
Justificación de su adición a la cocaína como adulterante	<ul style="list-style-type: none"> • Agente de carga • Potenciación de la acción de la cocaína: <ul style="list-style-type: none"> • Farmacodinamia: inhibición de monoamino oxidasa y catecol-O-metiltransferasa y estimulación de receptores nicotínicos de acetilcolina, incrementando la transmisión dopaminérgica y potenciando la euforia y el potencial adictivo de la cocaína • Farmacocinética: inhibición de colinesterasas plasmáticas encargadas del metabolismo de la cocaína • Aminorex: principal metabolito del fármaco, con propiedades anfetamínicas potenciadoras de los efectos euforizantes de la cocaína

Efectos adversos de la asociación cocaína/levamisol	<ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitosis • Vasculopatía trombótica con/sin vasculitis • Formación de autoanticuerpos séricos
Lidocaína, procaína, tetracaína y benzocaína	
Indicación terapéutica	Anestésicos locales
Mecanismo de acción	Bloqueo de la conducción nerviosa
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Excitación del Sistema Nervioso • Casos graves: depresión cardiovascular y del SNC • Elevada dosis de benzocaína: metahemoglobinemia
Justificación de su adición a la cocaína como adulterantes	Mimetizar el adormecimiento de la lengua que caracteriza a la cocaína pura
Cafeína	
Indicación principal	Estimulante del SNC
Mecanismo de acción	Bloqueo de receptores de adenosina con incremento de la transmisión dopaminérgica
Reacciones adversas	Ansiedad, nerviosismo, insomnio, palpitaciones o convulsiones
Justificación de su adición a la cocaína como adulterante	Potenciación de la estimulación locomotora y de los efectos comportamentales de la droga
Fenacetina	
Indicación terapéutica	Analgésico
Reacciones adversas	Uso crónico: anemia hemolítica, metahemoglobinemia, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad
Justificación de su adición a la cocaína como adulterante	Aspecto brillante
Efectos adversos de la asociación cocaína/fenacetina	Cardíacos, fallo renal y carcinogénesis
Hidroxizina	
Indicación terapéutica	Ansiolítico, antihistamínico y tranquilizante de baja potencia
Mecanismo de acción	Supresión de la actividad en SNC a nivel subcortical
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión o estimulación paradójica del SNC • De tipo anticolinérgico • Reacciones de hipersensibilidad
Justificación de su adición a la cocaína como adulterante	Desconocida, más allá de su uso como agente de carga
Efectos adversos de la asociación cocaína/hidroxizina	<ul style="list-style-type: none"> • Debido al potencial arritmogénico de la cocaína, aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes • Menor detoxificación por inhibición conjunta de la isoforma CYP2D6 del citocromo P450
Diltiazem	
Indicación terapéutica	Tratamiento de la angina de pecho

Mecanismo de acción	Bloqueo de canales de calcio provocando vasodilatación e inhibición de la contractilidad cardíaca y vascular
Reacciones adversas	Cambios de humor, inhibición de la motilidad intestinal, bradicardia, hipotensión, alteraciones dermatológicas y elevación reversible de enzimas hepáticas
Justificación de su adición a la cocaína como adulterante	Intento de atenuar los efectos adversos cardíacos de la cocaína
Efectos adversos de la asociación cocaína/diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la cardiotoxicidad • Alucinaciones

5.1. Levamisol.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia en el mercado de las drogas de abuso ilegales del binomio cocaína/levamisol, se hace necesario un estudio detallado de la toxicología de esta combinación, sobre todo teniendo en cuenta que el uso simultáneo de dos sustancias puede agravar los riesgos derivados del consumo individual de las mismas y dificultar el tratamiento en caso de intoxicación, dependencia o síndrome de abstinencia.

❖ **Levamisol: indicaciones terapéuticas, propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y reacciones adversas.**

Comercializado por Janssen Pharmaceutica en 1966 como antihelmíntico de uso veterinario, el levamisol es un fármaco de síntesis con estructura de derivado imidazotiazólico y propiedades inmunomoduladoras e inmunoestimulantes: aumenta el quimiotactismo para macrófagos y neutrófilos —influyendo también sobre la movilidad y adherencia de estos últimos—, estimula la función linfocitaria T mediante un incremento de la activación y proliferación de linfocitos T, regula positivamente los TLRs (toll like receptors) y favorece la maduración de células dendríticas [5]. Es precisamente en base a estas propiedades que se ha empleado también en humanos como coadyuvante en quimioterapia así como en el tratamiento de artritis reumatoide, colitis ulcerosa, hepatitis B crónica o síndrome nefrítico en niños. De hecho, la especialidad farmacéutica denominada Ergamisol® —con levamisol como principio activo—, recibió en 1991 la aprobación de la FDA para su uso como agente quimioterápico adyuvante en el tratamiento de cáncer colorrectal en humanos, en combinación con 5-fluorouracilo.

El mecanismo de acción del fármaco justifica perfectamente su indicación como antihelmíntico de uso veterinario, ya que estimula receptores ionotrópicos de acetilcolina provocando la entrada de calcio y, por lo tanto, la parálisis de los parásitos. Asimismo, cabe destacar que es un inhibidor menos potente que la cocaína de los transportadores de noradrenalina, dopamina y, con muy baja afinidad, serotonina. Dado que sólo bloquea la recaptación de estos neurotransmisores a concentraciones elevadas, es improbable que *in vivo* y a dosis terapéuticas ejerza una acción inhibitoria significativa sobre sus transportadores.

En cuanto a la farmacocinética del fármaco, ésta se va a caracterizar por una gran variabilidad intraindividual. Mientras que su absorción gastrointestinal es rápida, su absorción nasal es incierta. Presenta una semivida plasmática que oscila entre 4 y 5,6 horas y su elevada lipofilia hace que atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica, alcanzando en el cerebro concentraciones más elevadas que las de la cocaína. Podría así contribuir al bloqueo de los transportadores de noradrenalina y dopamina en caso de su administración a dosis muy elevadas. Sólo un bajo porcentaje del fármaco absorbido se excreta inalterado en orina, metabolizándose principalmente a aminorex y p-hidroxilevamisol; éste último se elimina en parte conjugado con ácido glucurónico.

Sin embargo, ya desde los años 70, la administración de levamisol se ha asociado a agranulocitosis, leucopenia con neutropenia severa (recuento de neutrófilos inferior a 100 células/mm³) y fiebre, así como a vasculopatía trombótica y vasculitis (vasculitis leucocitoclástica y vasculitis cutánea necrotizante) con afectación, generalmente, de los lóbulos de las orejas. Los efectos hematológicos serán generalmente dosis-dependientes y reversibles. También se han descrito casos de leucoencefalopatía inflamatoria multifocal reversible secundaria al uso terapéutico del fármaco, la cual podrá cursar con un amplio abanico de trastornos neurológicos. Cabe señalar que esta complicación no se ha detectado tras la administración de cocaína adulterada con levamisol.

Tanto estos efectos adversos graves como la aparición de estrategias terapéuticas más efectivas motivaron finalmente la retirada del fármaco del mercado de medicamentos de uso humano.

A pesar de que actualmente su disponibilidad se limita a su uso como antihelmíntico de uso veterinario, el levamisol viene detectándose —en concentraciones crecientes y que oscilan entre el 3 y el 20%— en muestras de cocaína incautadas en EEUU desde el año 2003 [5-7]. Por su parte, en Europa el fármaco se identificó por

primera vez en muestras de la droga incautadas en Reino Unido y Luxemburgo en el año 2005 [8]. A día de hoy, el levamisol es el adulterante más frecuentemente detectado en la cocaína, tanto en España como en general a nivel mundial. Desde que en el año 2009 se diagnosticaran los primeros casos de toxicidad consecuencia del consumo de cocaína adulterada con levamisol, los efectos adversos del fármaco son motivo creciente de hospitalización entre los consumidores de la droga.

❖ **Justificación de la adulteración de cocaína con levamisol.**

El levamisol se adiciona a la cocaína en origen, tanto como agente de carga como para modificar las propiedades farmacológicas de la droga.

Resulta evidente que un aumento de la cantidad de producto vendido como cocaína se traducirá en un incremento de los beneficios económicos obtenidos por dicha venta. Se elige el levamisol como agente de carga porque es barato, fácilmente accesible en los países de origen de la cocaína—con una importante industria ganadera— como fármaco de uso veterinario y sus propiedades fisicoquímicas son similares a las de la droga. De hecho, tanto su color como su punto de fusión lo hacen prácticamente indistinguible en ausencia de análisis químicos más exhaustivos [5].

Por otro lado, actualmente se conoce que el levamisol potencia *in vivo* la acción de la cocaína, dado que aumenta de manera directa o indirecta la actividad monoaminérgica. Así, si bien el levamisol sólo produce una inhibición moderada de la recaptación de neurotransmisores catecolaminérgicos—, los efectos psicoestimulantes del principal metabolito del fármaco —aminorex— son notables. De hecho, las propiedades anfetamínicas que el aminorex comparte con otros metabolitos del levamisol podrían contribuir al efecto euforizante de la cocaína. Dado que la semivida tanto del levamisol como del aminorex es superior a la de la droga, se puede afirmar que una vez desaparecido el efecto de ésta, entraría en escena el efecto del adulterante y su metabolito.

En conjunto, la interacción sinérgica entre droga y adulterante puede explicarse desde un punto de vista triple: farmacodinámico, farmacocinético y químico.

Así, en clave puramente farmacodinámica, estudios en modelos animales han puesto de manifiesto que el levamisol inhibe a los enzimas monoamino oxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa y estimula receptores nicotínicos de acetilcolina (como, por ejemplo, $\alpha 3\beta 4$ o $\alpha 3\beta 2$), inhibiendo así la recaptación de dopamina y prolongando los

efectos euforizantes —con inducción de insomnio y estados de hiperalerta— de la cocaína. Esta potenciación de los efectos de la cocaína a través de un incremento de la transmisión dopaminérgica es común a los inhibidores de la MAO y a los agonistas nicotínicos. Se piensa también que el efecto dopaminérgico podría reforzar el potencial adictivo de la cocaína.

Asimismo, se ha visto que el fármaco aumenta los niveles de opioides endógenos atenuando el síndrome de abstinencia opioide. Se ha sugerido también que el fármaco aumentaría la cantidad de receptores D1 de dopamina en el cerebro.

Teniendo en cuenta todo esto, la interacción sinérgica entre la cocaína y el levamisol podría justificarse desde un aumento de la actividad dopaminérgica —fundamentalmente a nivel de la ruta mesolímbica, esto es, del área tegmental ventral al núcleo accumbens— debida, bien a una inhibición simultánea por ambos compuestos del catabolismo de la dopamina o bien a la activación de receptores colinérgicos de acetilcolina por el levamisol y al bloqueo de la recaptación de dopamina por la cocaína.

Sin embargo, tal cual se ha avanzado anteriormente, los mecanismos farmacodinámicos no bastan para entender el sinergismo cocaína/levamisol, sino que la interacción entre ambos compuestos es también de índole farmacocinética —inhibición por parte del levamisol de colinesterasas plasmáticas esenciales para el catabolismo de la cocaína a metabolitos inactivos, con el consiguiente aumento de la semivida y biodisponibilidad de la droga— y química, desembocando ésta última también en una potenciación de las propiedades farmacológicas de la cocaína.

A pesar de lo expuesto anteriormente, cabe destacar que los efectos del levamisol a nivel de sistema nervioso central no terminan de estar bien definidos, quedando aún por ver si este fármaco contribuye o no a potenciar el refuerzo positivo que ya provoca la cocaína.

Es importante señalar asimismo que el sinergismo cocaína/levamisol es más fácilmente detectable a concentraciones submáximas de cocaína, debido al efecto techo que presenta esta droga y que supone que un incremento de dosis de la misma o la adición del adulterante no se traduzcan en un aumento de la actividad una vez superado cierto límite [9].

❖ **Efectos adversos del consumo de cocaína adulterada con levamisol.**

Los múltiples fenómenos autoinmunes descritos como consecuencia del consumo de cocaína adulterada con levamisol —similares a los ya señalados para la administración individual del fármaco— incluyen, además de agranulocitosis, púrpura cutánea progresiva con afectación de orejas, cara y extremidades, formación de autoanticuerpos séricos, vasculopatía trombótica con o sin vasculitis y, muy raramente y secundaria a dicha vasculitis, insuficiencia renal aguda. Es precisamente este daño renal agudo el que podrá ocasionar, a su vez, necrosis tubular renal y, en consecuencia, acidosis metabólica, la cual se resolverá mediante la perfusión de bicarbonato de sodio.

Cabe destacar que, no habiéndose descrito más que algunos casos de daño renal agudo secundario a la administración de cocaína adulterada con levamisol, dicha asociación debe continuar siendo estudiada [5-7,10].

Del mismo modo, se requiere una investigación en profundidad de los efectos sobre el sistema cardiovascular del consumo de cocaína adulterada con el fármaco, ya que también éste se ha asociado a complicaciones —incluidas patología coronaria y muerte súbita—. Así, se ha descrito un caso de inflamación eosinofílica de la arteria coronaria y consecuente síndrome coronario agudo, relacionado, al menos en parte, a la presencia de levamisol como adulterante de la cocaína. Sin embargo, resulta imposible diferenciar entre los efectos adversos cardiovasculares derivados del consumo de cocaína y aquellos provocados por el levamisol [11].

Factores como la dificultad para diferenciar entre las manifestaciones clínicas secundarias al consumo de cocaína adulterada con levamisol y las provocadas por patologías reumáticas idiopáticas de tipo autoinmune, así como la tendencia de los usuarios a declarar un consumo de drogas menor que el real o su escaso contacto con el sistema sanitario —fundamentalmente entre los consumidores de crack—, hacen muy probable que los efectos adversos consecuencia del consumo de la droga adulterada con el fármaco queden sin diagnosticar en un elevado porcentaje de pacientes. Todo ello a pesar de la gran relevancia clínica de identificar con precisión los efectos adversos inducidos por levamisol, con el fin de adaptar el tratamiento de los mismos.

A pesar de que los factores de riesgo de la agranulocitosis inducida por levamisol no se conocen con seguridad se sospecha —tras observarse una incidencia especialmente elevada de esta reacción adversa en pacientes con artritis reumatoide—

de un mecanismo de tipo inmunoalérgico; en este sentido, varios estudios han revelado una fuerte asociación entre la presencia de anticuerpos aglutinantes anti-leucocitos, anticoagulantes circulantes de tipo lupus y el antígeno de histocompatibilidad HLA (antígeno leucocitario humano)-B27 y el desarrollo de agranulocitosis. La fisiopatología propuesta para este efecto adverso es, pues, que la exposición a levamisol en pacientes predispuestos genéticamente —esto es, con HLA-B27 positivo— da lugar a la formación de antígenos de pared celular de neutrófilos, que estimularán la producción de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo (ANCA), tales como: p-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), c-ANCA (cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies) o anticuerpos anticardiolipina. La formación de inmunocomplejos es la que desencadenará la destrucción de los neutrófilos. La formación de estos anticuerpos se ha observado en el 69% de los pacientes atendidos por complicaciones consecuencia del consumo de cocaína adulterada con levamisol.

Aparte de esta posible epidemiología genética (portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27) de la toxicidad del levamisol entre consumidores de cocaína, otros grupos especialmente expuestos al riesgo de desarrollar agranulocitosis son las mujeres, los consumidores diarios de la droga (consumo superior a 1 g/día), consumidores de fin de semana en cantidades elevadas y consumidores de cocaína por vía pulmonar (base o crack) [1,7].

Por otro lado, a pesar de que la vasculopatía cutánea ha demostrado ser un efecto adverso raro en caso de exposición individual a levamisol, se presenta en, aproximadamente, el 41% de los pacientes que desarrollan complicaciones tras la exposición a cocaína adulterada con levamisol. La causa de esta mayor incidencia de la patología entre los cocainómanos la encontramos en un sinergismo entre ambos compuestos, ya que la cocaína produce vasoconstricción y el levamisol, vasculopatía autoinmune. Tal y como se ha visto para la agranulocitosis, las manifestaciones cutáneas son más frecuentes en pacientes que presentan autoanticuerpos séricos como c-ANCA, p-ANCA o anticuerpos anticardiolipina [6].

Teniendo en cuenta el uso creciente del levamisol como adulterante de la cocaína, se espera en los próximos años un incremento de la prevalencia tanto de agranulocitosis como de vasculopatía cutánea en Europa y a nivel mundial. Dada su baja frecuencia en la población general, el diagnóstico de cualquiera de estas dos patologías debería llevar a pensar en un posible consumo de cocaína adulterada con levamisol. Todo ello explica

la creciente importancia de la determinación de levamisol en el laboratorio, a la que se hará referencia posteriormente.

❖ **Efectos adversos del aminorex, principal metabolito del levamisol.**

En el marco de los efectos adversos consecuencia del consumo de cocaína adulterada con levamisol no podemos dejar de destacar, asimismo, la asociación existente entre el principal metabolito del fármaco —aminorex— y el desarrollo de hipertensión pulmonar idiopática.

En el ser humano el levamisol se metaboliza rápidamente tanto a aminorex como a otros cinco isómeros y 4-hidroxi derivados de éste último. La relevancia de este metabolismo radica en el hecho de que el consumo de aminorex se ha asociado con una importante vasoconstricción a nivel de la vasculatura pulmonar con la consiguiente aparición de hipertensión pulmonar idiopática y consecuente fallo cardíaco derecho.

El aminorex (2-amino-5-fenil-2-oxazolina) es un compuesto de tipo anfetamínico que ejerce un efecto potente sobre los transportadores de monoaminas (noradrenalina, dopamina y serotonina) y que se empleó como fármaco anorexígeno en los años 60 únicamente en Suiza, Austria y Alemania; en este período se observó un incremento notable de la incidencia de hipertensión pulmonar primaria en los tres países consumidores. Fue estos casos, algunos de ellos incluso fatales, los que motivaron la retirada definitiva del fármaco del mercado en 1972.

La razón por la que tanto el levamisol como su metabolito aminorex son causa probada de hipertensión pulmonar idiopática —patología potencialmente fatal pero de sintomatología relativamente inespecífica en sus primeras etapas— la encontramos en el hecho de que ambos interfieren con el metabolismo de la serotonina.

Las células endoteliales de la arteria pulmonar sintetizan el neurotransmisor en una reacción catalizada por el enzima triptófano hidroxilasa. Posteriormente, la serotonina actuará tanto sobre el receptor 5-HB_{1B} como sobre el transportador de serotonina, provocando la contracción y proliferación de las células musculares lisas de la arteria pulmonar de acuerdo a un mecanismo complejo en el que intervienen múltiples moléculas señal.

En modelos animales se ha visto que el metabolito aminorex es, asimismo, sustrato del transportador de serotonina, impidiendo la recaptación del neurotransmisor y comportándose, por tanto, como agonista serotoninérgico indirecto [12,13].

❖ **Tratamiento de la intoxicación por cocaína adulterada con levamisol.**

En cuanto al tratamiento de los efectos adversos del consumo de cocaína adulterada con levamisol, los síntomas cutáneos han demostrado ser autolimitantes y desaparecer con el cese de la exposición a la droga y, por tanto, al adulterante, no habiéndose observado una especial mejora de la evolución clínica tras la administración de corticoides. Si bien todavía no se ha evaluado, cabría también la posibilidad de iniciar un tratamiento anticoagulante, dado que el cuadro de vasculitis cutánea se acompaña frecuentemente de lesiones trombóticas. Sin embargo, la agranulocitosis sí que requerirá tratamiento inicial de soporte y la administración de antibióticos de amplio espectro (incluyendo vancomicina en el caso de pacientes con riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Cabe destacar que no se ha observado un beneficio significativo en aquellos pacientes tratados además con filgrastim (análogo del factor estimulante de colonias granulocíticas, en dosis aproximada de 300 µg/día) respecto a aquellos que no han recibido el fármaco, por lo que su administración no suele ser necesaria. El recuento de neutrófilos se recuperará, pues, entre los 5 o 10 días posteriores al cese del consumo de cocaína adulterada, independientemente de la administración o no de filgrastim. El riesgo de recidiva en caso de retomarse el consumo de la droga es elevado, por lo que se hace necesario un seguimiento del paciente que lleve al cese definitivo de la adicción [5-7].

❖ **Determinación de levamisol.**

En caso de sospecha de agranulocitosis o vasculopatía cutánea secundarias a la administración de cocaína adulterada con levamisol, se deberá buscar la presencia del fármaco en la orina o en la muestra de droga consumida por el paciente. El análisis de la droga consumida por el paciente resulta interesante tanto desde un punto de vista diagnóstico como para el propio paciente, que conocerá así qué productos está consumiendo realmente.

Los métodos bioanalíticos más empleados actualmente para la determinación de levamisol en plasma y orina humanos son:

- Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). Actualmente, método de elección dado que, si bien presenta como inconveniente el requerir bastante tiempo para completar el análisis, su precisión y sensibilidad son aceptables.

- Cromatografía líquida de alta eficacia-tandem espectrometría de masas (HPLC-MS/MS). Esta técnica representa una alternativa atractiva a la anterior, ya que ofrece mayor sensibilidad, precisión y facilidad en la preparación de las muestras, minimizándose así el riesgo de error y contaminación de las mismas y reduciéndose tanto el tiempo como los costes del análisis. Todo ello, unido a un mayor rendimiento analítico y al hecho de que permite analizar directamente drogas termolábiles, ha motivado un aumento de su uso para la cuantificación de levamisol.

La especificidad y sensibilidad de ambas técnicas son mayores que las de otros métodos utilizados anteriormente con el mismo fin.

Otras técnicas novedosas son la DMS-MS (differential mobility spectrometry-mass spectrometry) y GC-FID (chiral capillary gas chromatography-flame ionization detection). La primera propone una separación basada en la movilidad iónica combinada con espectrometría de masas, lográndose así mayor sensibilidad y especificidad y una disminución del tiempo de análisis. Por su parte, la segunda se ha descrito para separar los dos enantiómeros del tetramisol, levamisol y dexamisol; la relevancia de determinar la composición enantiomérica del fármaco presente en las muestras radica en que puede proporcionar información relativa al origen de la droga.

Cabe destacar que, teniendo en cuenta la corta semivida del fármaco en sangre, la muestra humana de elección para la determinación de levamisol es una muestra de orina, recogida en los dos o tres días posteriores a la exposición al fármaco. Su presencia también se puede detectar en cabello.

Así, actualmente, ante muestras de pacientes sospechosos de haber consumido cocaína, se podrá realizar, en primer lugar, un *screening* de las mismas mediante inmunoensayo, con el objetivo de detectar metabolitos de la droga, concretamente benzoilecgonina. En aquellas que resulten ser positivas se procederá a la cuantificación mediante espectrometría de masas —técnica que permitirá también, como se ha detallado anteriormente, la detección de levamisol. Cabe destacar que la detección de levamisol en muestras humanas no es posible mediante inmunoensayo [14].

5.2. Cafeína.

La cafeína es el compuesto psicoactivo más consumido a nivel mundial. Mientras que en el ser humano dosis bajas no tóxicas potencian la vigilia, el estado de alerta y la

atención, dosis más altas provocan ansiedad, nerviosismo, insomnio, palpitaciones, irritación gástrica o incluso convulsiones si se ingieren dosis tóxicas.

Estudios en animales han puesto de manifiesto una potenciación de la estimulación locomotora tras la administración de pasta de coca —producto bruto resultante del primer proceso de extracción de la cocaína a partir de las hojas de coca— adulterada con cafeína en alta proporción respecto a la estimulación ya inducida de forma aislada por la cocaína; se demuestra así la acción sinérgica de ambos compuestos. Asimismo, los efectos comportamentales de la droga pueden verse incrementados por la exposición aguda o crónica a esta base xántica.

El mecanismo de acción principal de la cafeína a nivel cerebral se basa en el bloqueo competitivo no selectivo de receptores de adenosina, fundamentalmente receptores A_1 y A_{2A} . Por otro lado, su efecto estimulante motor se fundamenta en el bloqueo de receptores A_2 , disminuyendo así la inhibición ejercida por la adenosina endógena sobre la transmisión dopaminérgica en el estriado.

La cocaína, por su parte, ejerce sus efectos estimulantes al interferir con el sistema de transporte de la dopamina, incrementando así la neurotransmisión dopaminérgica a nivel del área mesolímbica y el estriado. Ambas regiones están involucradas en el control de la actividad motora, ya sea espontánea o inducida por fármacos. Por tanto, si bien los mecanismos de acción de droga y adulterante son diferentes, ambos producirán el resultado común de incrementar la neurotransmisión dopaminérgica.

Cabe asimismo destacar que el hecho de que la pasta de coca se administre por vía pulmonar podrá potenciar aún más si cabe la estimulación provocada por la combinación cocaína base/cafeína, contribuyendo así a la fuerte dependencia que provoca la administración de esta droga.

A pesar de lo expuesto anteriormente, son necesarios estudios adicionales que permitan clarificar la farmacodinamia de la interacción entre la cocaína y la cafeína y el sinergismo detectado entre ambos en relación al efecto estimulante de la pasta de coca [15].

5.3. Fenacetina.

Analgésico actualmente retirado del mercado español debido a su toxicidad que incluye, en caso de consumo crónico, anemia hemolítica, metahemoglobinemia y hepato- y nefrotoxicidad. Paralelamente, se han documentado efectos adversos

cardíacos así como casos de fallo renal y carcinogénesis secundarios a su uso como adulterante de la cocaína, debiéndose tener también en cuenta un posible incremento de la toxicidad del fármaco tras su administración intranasal, como consecuencia de la formación de ciertos metabolitos tóxicos por parte de enzimas presentes en la mucosa nasal. Asimismo, la cocaína y/o sus metabolitos podrán interactuar directamente con la fenacetina y los suyos.

Las razones por las que este fármaco se usa como adulterante en el mercado ilegal de droga son inciertas, habiéndose postulado que se añade a la droga por su aspecto brillante [16].

5.4. Hidroxizina.

Comercializado como ansiolítico, antihistamínico y tranquilizante de baja potencia, su acción puede ser debida a una supresión de la actividad en determinadas regiones clave del área subcortical del SNC. En consonancia con sus principales indicaciones terapéuticas, posee actividad antihistamínica, broncodilatadora, antiemética, antipruriginosa y antisecretora y analgésica leve, así como efectos antiespasmódicos y simpaticolíticos y un perfil ansiolítico-sedativo. Sus reacciones adversas —que incluyen mareos y somnolencia— se relacionan principalmente con una depresión del SNC o con una estimulación paradójica del mismo, así como con su actividad anticolinérgica o reacciones de hipersensibilidad.

Este fármaco se adiciona posiblemente a la cocaína en la última etapa del proceso de síntesis de clorhidrato de cocaína a partir de cocaína base pudiendo, su determinación, arrojar cierta luz sobre el país de origen de la droga y sus rutas de distribución. Sin embargo, se desconocen las razones de su uso como adulterante, más allá de como agente de carga y para incrementar beneficios.

Si bien no se han descrito interacciones entre la cocaína y la hidroxizina, ambos compuestos son inhibidores de la isoforma CYP2D6 del citocromo P450, por lo que una menor detoxificación podría potenciar los efectos adversos de ambos. Asimismo, el carácter potencialmente arritmogénico de la cocaína podría aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes secundarios a la administración de hidroxizina. Se desconoce el perfil farmacocinético del adulterante tras su administración intranasal.

5.5. Diltiazem.

Fármaco bloqueante de canales de calcio indicado en el tratamiento de la angina de pecho.

Su principal acción fisiológica es la inhibición del flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas así como de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, reduciendo así la concentración de calcio intracelular. Se produce, de este modo, una inhibición de la contractilidad cardíaca y vascular acompañada de dilatación de las arterias coronarias principales y de las arterias sistémicas. Su efecto inhibitor sobre el sistema de conducción cardíaco se traducirá en la posible aparición de bradicardia o prolongación del intervalo PR y bloqueo AV.

Si bien los estudios realizados hasta el momento han puesto de manifiesto reacciones adversas graves tan sólo en raras ocasiones, la administración del fármaco sí se ha asociado a cambios de humor —incluyendo estados depresivos—, inhibición de la motilidad intestinal, bradicardia, hipotensión sintomática, alteraciones dermatológicas o elevación significativa pero reversible de enzimas hepáticos.

Se cree que la adición del diltiazem a la cocaína como adulterante se fundamenta en un intento de atenuar los efectos adversos cardíacos de la droga. Sin embargo, se desconoce si el diltiazem ejerce un efecto protector en combinación con esta droga de abuso o si siquiera interacciona afectando de alguna manera a la toxicidad cardíaca inducida por la cocaína. De hecho, el binomio cocaína-diltiazem se ha asociado en ocasiones a una cardiotoxicidad incrementada. En cualquier caso, la interacción entre ambos compuestos es probablemente compleja, habiéndose registrado episodios alucinatorios secundarios a la fatiga consecuencia de los efectos cardiovasculares del fármaco [17].

6. Conclusiones.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente podemos concluir que el aumento del consumo de cocaína y la creciente adulteración de la misma hacen temer un incremento de la incidencia de complicaciones ligadas al consumo de la droga, convirtiendo la adulteración en un problema de Salud Pública de primer nivel. Se hace, pues, imprescindible la concienciación al respecto tanto del público en general como del personal sanitario en particular. Particularmente, es importante alertar a los

profesionales sanitarios de la posible aparición de casos de agranulocitosis o vasculitis cutánea en sujetos relativamente jóvenes, sin causas aparentes que lo justifiquen y que puedan estar relacionados con el consumo de cocaína adulterada con levamisol.

7. Bibliografía.

1. Auffenberg C, Rosenthal LJ, Dresner N. Levamisole: a common cocaine adulterant with life-threatening side effects. *Psychosomatics* 2013; 54: 590-93
2. Energy Control: Servicio de Análisis de Sustancias. Asociación Bienestar y Desarrollo 2013
3. Observatorio Europeo de las drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas 2014; [Internet, accedido 16 may 2015]. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/ca/novedades/home.htm>
4. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación. 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2009. p 189-205
5. Lemaigen A, Goulenok T, Kalamarides S, Plat A, Pfau G, Fantin B. Agranulocytose et vascularite chez un patient cocaïnomanie: lévamisole ou l'autre poison caché. *La Revue de médecine interne* 2014; 35: 676-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.337>
6. Jackson BS, Cannon CM. Rash from levamisole vasculopathy in a cocaine abuser. *The Journal of Emergency Medicine* 2013; 45: e45-e47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emermed.2013.03.041>
7. Wiens MO, Son WK, Ross C, Hayden M, Carleton B. Cocaine adulterant linked to neutropenia. *Canadian Medical Association Journal* 2010; 182: 57-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.090286>
8. Brunt TM, Rigter S, Hoek J, Vogels N, van Dijk P, Niesink RJM. An analysis of cocaine powder in the Netherlands: content and health hazards due to adulterants. *Addiction* 2009; 104: 798-805. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02532.x>
9. Tallarida CS, Egan E, Alejo GD, Raffa R, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole and cocaine synergism: a prevalent adulterant enhances cocaine's action *in vivo*.

- Neuropharmacology 2014; 79: 590-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.002>
10. Ammar AT, et al. Old drug new trick: levamisole-adulterated cocaine causing acute kidney injury. *American Journal of Emergency Medicine* 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.08.015>
 11. Michaud K, Grabherr S, Shiferaw K, Doenz F, Augsburger M, Mangin P. Acute coronary syndrome after levamisole-adulterated cocaine abuse. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 2014; 21: 48-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jflm.2013.10.015>
 12. Hofmaier T, Luf A, Seddik A, Stockner T, Holy M, Freissmuth M, et al. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochemistry International*. 2014; 73: 32-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2013.11.010>
 13. Karch SB, Defraia B, Messerini L, Mari F, Vaiano F, Bertol E. Aminorex associated with possible idiopathic pulmonary hypertension in a cocaine user. *Forensic Science International* 2014; 240: e7-e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.03.028>
 14. Shea JL. Bioanalytical methods for quantitation of levamisole, a widespread cocaine adulterant. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 205-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2012-0519>
 15. López-Hill X, Prieto JP, Meikle MN, Urbanavicius J, Abin-Carriquiry JA, Prunell G, et al. Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. *Behavioural Brain Research* 2011; 221: 134-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.005>
 16. Fucci N. Phenacetin and cocaine in a body packer. *Forensic Science International* 2004; 141: 59-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2003.12.012>
 17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet, accedido 23 abr 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73848/FT_73848.pdf