

INTOXICACIÓN POR PLOMO Y SU TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Lead poisoning and pharmacological treatment

Fontana Daniela,
Lascano Valeria María,
Solá Nancy,
Martinez Samanta,
Virgolini Miriam,
Mazzieri María Rosa.

Departamento de Farmacia,
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de
Córdoba.
Medina Allende y Haya de la
Torre, Ciudad Universitaria,
(5000) Córdoba, Argentina
TEL/FAX +54 351 535 3850
(int 53351). E-mail: mrmazzie@
fcq.unc.edu.ar

Resumen

La intoxicación por plomo es un problema de salud pública. La evidencia de poblaciones afectadas por niveles tóxicos de plomo en sangre, confirma que hay que seguir trabajando desde una visión pluridisciplinar. Es necesario definir políticas para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de los efectos nocivos del plomo sobre la salud. Los niños constituyen el segmento de la población más vulnerable, con consecuencias de alto impacto social, como una disminución del coeficiente intelectual y deficiente desarrollo neurológico. En la práctica clínica, hay cuatro medicamentos que se usan para el tratamiento de la intoxicación crónica, son el edetato cálcico disódico IV e IM, el dimercaprol IM, la penicilamina VO y el succímero VO. Si se tiene en cuenta que sólo penicilamina está autorizada en nuestro país, el problema se torna mayor. Esta breve revisión pretende brindar información sobre la intoxicación por exposición al plomo, los tratamientos recomendados y los disponibles en nuestro país.

Palabras clave: intoxicación, plomo, salud pública, agentes quelantes, disponibilidad

Abstract

Lead exposure and poisoning is a public health concern. Evidence of people with toxic level of lead in blood confirms

Recibido: 25 de Setiembre
de 2012. Aprobado: 4 de
noviembre de 2012

that it is necessary to keep on working from a multidisciplinary approach. There should be a well-defined policy for the prevention, detection, diagnosis and treatment of the harmful effects of lead. Children are the population at major risk, with high social impact consequences such as lower IQ and inadequate neurological development. There are four drugs used to treat chronic toxicity: sodium calcium edetate IV and IM, succimer (oral), dimercaprol IM, and penicillamine (oral). If we consider that the last one is the only authorized drug in our country, the problem grows bigger. This brief review offers information about lead exposure and poisoning, the recommended drug treatments and their market availability.

Key words: Lead poisoning, public health, chelating agents, drug availability

Introducción

El Plomo (Pb) es un metal no esencial, altamente tóxico para el ser humano, que afecta a diversos órganos y tejidos¹. Su presencia en el organismo es atribuida a la contaminación ambiental, debido principalmente a sus usos como aditivo en combustibles y en pinturas (prohibido en EEUU en 1973 y 1978 respectivamente). También puede estar presente en cañerías de agua, baterías, juguetes, artículos escolares, cerámicos, imprentas y diversas actividades industriales. Más recientemente, se ha informado sobre nuevas formas de contaminación de suelos, que se transforman así en potenciales focos de intoxicación^{4,6}. Diferentes investigaciones ambientales y clínico-epidemiológicas llevadas a cabo en nuestro medio³⁻⁵ han demostrado que la Argentina no escapa a esta problemática. En nuestro país, la regulación y prohibición de las aplicaciones de Pb son relativamente recientes ya que en el año 1996 fue eliminado de las naftas, y en el año 2004 de las pinturas. Sin embargo, a pesar de las medidas específicas tomadas por las agencias gubernamentales, el problema no se ha erradicado puesto que el Pb es un metal que no sufre degradación, por lo cual persiste en el ambiente. Es más, algunos estudios locales recientes han demostrado la presencia de niveles altos de Pb en porotos de soja, ocasionado por suelos contaminados. A su vez, algunas ONG vienen alertando sobre la identificación de niños con niveles nocivos de Pb en sangre, causado por vivir cerca de enterramientos sanitarios. También, se llama la atención sobre la creciente contaminación por efecto de la caza de palomas³⁻⁷.

Todo lo descripto más arriba pone en evidencia que el asunto que nos ocupa es multifactorial y de complejo tratamiento. Esta situación se vuelve aún más crítica cuando, una vez detectada la intoxicación, los tratamientos farmacoterapéuticos necesarios no se encuentran disponibles efectivamente para el paciente.

Esta revisión breve pretende brindar información sobre las causas que pueden originar la aparición de enfermedades en el hombre, ocasionados por la exposición al Pb y cuáles son los tratamientos farmacoterapéuticos recomendados y los disponibles. Para ello, se ha hecho una exploración bibliográfica exhaustiva sobre fuentes científicas, aceptadas por el consenso internacional, además de la información ofrecida por las agencias regulatorias. También, se incluyen datos provenientes de estudios de investigación clínica realizada en la Ciudad de Córdoba, por grupos de investigación de nuestra institución.

La intoxicación por plomo

El Pb ingresa al organismo principalmente por vía respiratoria y gastrointestinal. Una vez en el torrente sanguíneo, se acumula dentro de los glóbulos rojos, donde interfiere en la síntesis del grupo hemo, ocasionando anemia. Luego de aproximadamente un mes, se redistribuye a diferentes órganos y tejidos, generando alteraciones en el sistema nervioso, hematopoyético, cardiovascular, reproductivo y renal. Finalmente, se deposita en tejidos duros como huesos, uñas y dientes, donde puede permanecer acumulado durante toda la vida. Cabe destacar que el Pb es teratógeno, porque atraviesa con facilidad la barrera

placentaria, encontrándose concentraciones comparables del metal en la sangre de la madre y del recién nacido^{1,2,7}.

Además de las personas ocupacionalmente expuestas, la población pediátrica constituye el segmento más vulnerable a los efectos neurotóxicos del Pb. Contribuyen a esto, el hábito de los niños de llevarse las manos y objetos a la boca, como así también una mayor absorción y menor excreción del metal con respecto a los adultos y por la inmadurez de su barrera hematoencefálica⁸. Bajos niveles de exposición al Pb, incluso inferiores a 10 µg/dL⁹, se asocian con una disminución del coeficiente intelectual y un deficiente desarrollo neurológico, evidenciándose problemas de comportamiento, trastornos de atención e hiperactividad. Ese valor de riesgo fue considerado hasta hace poco tiempo como “de intervención” por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés)¹⁰. Recientemente un comité de expertos de ese país, propuso que se relacionen los niveles de Pb en sangre con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) para identificar a niños que viven en ambientes contaminados¹⁰. Por consiguiente, los nuevos niveles de referencia están basados en las plombemias del 97.5% de niños de 1 a 5 años que residen en EEUU¹¹. Desde mayo de 2012 el valor de riesgo es de 5 µg/dl y debe ser revisado cada cuatro años.

En Argentina, diferentes estudios han demostrado la importancia del problema y la existencia de personas afectadas en la población. En 1998, Piola y col. describieron que, la intoxicación crónica por Pb es la enfermedad laboral de origen tóxico más frecuente en Rosario y zonas de influencia⁷. Di Salvo y col., en 2009, determinaron niveles de plombemias preocupantes en la población pediátrica en La Plata, provincia de Buenos Aires¹². Los factores de riesgo asociados a dichas concentraciones fueron la deficiencia de hierro y el desarrollo en el hogar de actividades relacionadas con la manipulación de Pb.

Un estudio realizado en 2012 por Martínez y col. en niños de la Ciudad de Córdoba⁴, mostró una reducción sustancial de exposición a Pb con respecto a lo reportado por Hansen y col.⁵ en el año 1999. En esa oportunidad, no existía la prohibición de Pb en las naftas y el 26,7% de los niños presentó plombemias superiores a 10 µg/dL, mientras que en la actualidad sólo el 3,72% de los niños presentaron esos valores. Sin embargo, considerando los nuevos valores de referencia adoptados por los CDC, el porcentaje de la población infantil en riesgo se eleva al 16,76%. El 13,04% de ese total corresponde a niveles de Pb en sangre entre 5,0 y 10,0 µg/dL, en ausencia de una fuente identificada de la exposición o un factor de riesgo conocido.

En otro sentido, un trabajo realizado por Salazar y col., en 2012, en la provincia de Córdoba, ha detectado altos niveles de Pb cultivos de soja del norte cordobés, lo que se debería a las municiones provenientes de la caza de palomas³. Se describe así un factor de riesgo importante que viene a hacer más complicada la situación.

Las investigaciones mencionadas^{3,4,7,12} y otras internacionales, destacan que los efectos nocivos de la intoxicación por Pb, pueden potenciarse por otras situaciones. Por ejemplo, la co-exposición con otros neurotóxicos (metales, pesticidas), la presencia de déficits nutricionales (dieta baja en nutrientes y metales esenciales como hierro y calcio), la falta de hábitos de limpieza y de educación, la mala atención médica o la existencia de situaciones concomitantes de estrés (alcoholismo, delincuencia, violencia familiar).

Así, las nuevas regulaciones internacionales plantean un nuevo escenario y la necesidad de realizar un seguimiento de las subpoblaciones vulnerables, a los efectos de determinar la toxicidad de niveles de Pb en sangre hasta hace poco considerados “seguros”.

De lo expuesto anteriormente se desprende que los niveles ambientales de Pb y las alteraciones asociadas a su exposición pueden ser controlados mediante la implementación de políticas de salud pública apropiadas. Es imprescindible establecer y reducir las fuentes primarias de exposición a este metal, principalmente en hogares y sus alrededores, para elaborar estrategias de prevención y seguimiento, e implementar medidas dirigidas a identificar pacientes en riesgo. Esta situación se ve complicada aún más cuando se analiza

cuáles son las posibilidades reales de tratar farmacológicamente a los pacientes con concentraciones de Pb en sangre que ponen en riesgo su salud.

Tratamiento de la intoxicación

La intoxicación aguda de Pb o sus sales es muy poco frecuente, y se corresponde con dosis potencialmente mortales ($\geq 0,5g$). Debe ser tratada con carbón activado o lavado gástrico, dentro de la hora de la ingestión. Implica, también, terapia de apoyo que incluye fluidoterapia apropiada por vía intravenosa (IV). Se debe vigilar la función renal y hepática y controlar las convulsiones¹¹.

El tratamiento farmacológico en las intoxicaciones crónicas por Pb va dirigido a alejar al paciente de la fuente de contaminación, controlar los síntomas y a reducir la concentración del metal en el organismo, por medio de agentes quelantes. Estos son sustancias que se unen a los metales pesados que circulan por el torrente sanguíneo, formando compuestos atóxicos e hidrosolubles, que son eliminados en la orina y en la bilis. Cabe destacar que los CDC han mantenido la recomendación de aplicar la terapia quelante, cuando el nivel de Pb en sangre del paciente (niño o adulto) sea igual o superior a $45 \mu g/dL$ ^{10,11}. A niveles menores, se sugiere una intervención ambiental agresiva, para identificar la fuente de exposición y corregir las deficiencias nutricionales, si las hubiera.

En la práctica clínica, hay cuatro medicamentos que se usan para la desintoxicación y son el edetato cálcico disódico¹ IV e intramuscular (IM), el dimercaprol IM, la penicilamina por vía oral (VO) y el succímero VO^{11,13-15}. Las principales características químicas, farmacológicas, farmacéuticas y pautas terapéuticas¹⁶⁻²⁰ de los 4 medicamentos antes mencionados, se muestran en la Tabla 1, junto con las contraindicaciones, precauciones y efectos adversos principales. La selección del tratamiento depende sobre todo de los niveles de Pb en sangre y del examen físico del paciente. Es de vital importancia que, antes de comenzar con cualquier terapia de quelación, se consulte a médicos especialistas en esta materia, puesto que existen efectos secundarios asociados a cada medicamento y el protocolo a seguir es también diferente¹¹. El edetato cálcico disódico, dimercaprol y succímero son efectivos y están indicados en la mayoría de los pacientes, en cambio, penicilamina está recomendada sólo en algunos casos, ya que los datos de eficacia son inconclusos y posee más efectos adversos¹⁶.

Si bien existen 4 alternativas farmacoterapéuticas para tratar las intoxicaciones por Pb, su disponibilidad en el mercado farmacéutico no siempre alcanza a todas, lo cual agrava más la situación para los pacientes. En la Tabla 2 se resumen las presentaciones comerciales autorizadas en nuestro país^{21,22}. También se incluyeron en el estudio otros países, como Brasil²³, Chile²⁴, EEUU²⁵ y Perú²⁶, con fines comparativos. En Argentina, por ejemplo, el dimercaprol no está autorizado por ANMAT y el edetato cálcico disódico y el succímero, si bien están aprobados, los laboratorios que tienen el registro, actualmente no los comercializan^{21,22}. Además, de los países incluidos en la Tabla 2, se puede apreciar que 3 de estos medicamentos (exceptuando penicilamina) están aprobados sólo en EEUU. Para acceder a ellos, los pacientes de Argentina podrían recurrir a la vía del uso compasivo²⁷. Otra opción para quienes lo necesiten, sería solicitar en farmacias la elaboración de los mismos como formulaciones magistrales. En conclusión, la penicilamina es el único fármaco disponible efectivamente^{21,22} en nuestro país, y registrado también en otros países. Lamentablemente, es el que más efectos adversos produce, menos datos de eficacia presenta y cuya teratogenicidad está comprobada^{16,18}. Con respecto al succímero, algo interesante de comentar es el hecho que, en EEUU en el año 1991, fue aprobado como Medicamento Huérfano por la FDA²⁸, para tratar la intoxicación por Pb en niños. De esta manera, el laboratorio elaborador gozó de beneficios de exclusividad para su comercialización durante

1 Existen varios medicamentos comerciales que contienen el ingrediente activo EDTA, pero sólo el edetato cálcico disódico (CaNa₂EDTA) es apropiado para la quelación¹¹.

7 años. Aunque en la actualidad ya no goza de ese estatus²⁹, sigue autorizado en EEUU.

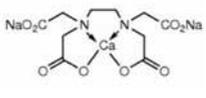
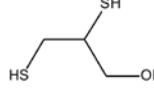
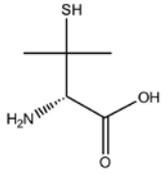
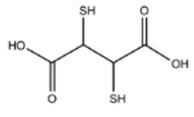
A la fecha, no hay ensayos clínicos en marcha sobre nuevos tratamientos para este tipo de intoxicación²⁹⁻³¹, a pesar de los conocidos efectos adversos ocasionados por la aplicación de ciertos agentes quelantes y, en muchos casos, la incierta eficacia para revertir los efectos tóxicos del Pb. Sin embargo, un gran número de investigaciones recientes, se basan en la capacidad del metal para promover estrés oxidativo en diversos órganos y tejidos del organismo, abordando el estudio de la terapia antioxidante como un posible tratamiento para pacientes con altos niveles de Pb en sangre^{32,33}. En relación a esto, elementos esenciales como calcio, zinc, hierro, vitaminas y otros compuestos antioxidantes son considerados importantes modificadores de la disponibilidad y toxicidad del Pb. Se ha reportado que los tratamientos combinados de dichas sustancias con agentes quelantes pueden mejorar la capacidad de quelación, presentando al mismo tiempo, una mejor recuperación clínica. De esta manera, estas terapias combinadas serían una mejor alternativa para el tratamiento de la intoxicación por Pb. Además, ha sido observado el rol protector de sustancias antioxidantes en estadios tempranos del desarrollo, demostrando su importancia como una alternativa terapéutica y como nutrientes claves para reducir el riesgo de intoxicación por este metal.

Conclusión

La intoxicación con Pb es un problema de salud pública, de abordaje integral y complejo y que, sin duda, está lejos de ser considerado superado, a pesar de algunas acciones implementadas. Los riesgos asociados a la intoxicación laboral han disminuido notablemente en los últimos años puesto que la población ocupacionalmente expuesta es monitoreada con regularidad por miembros del equipo de salud de las ART (Aseguradoras de Riesgo de Trabajo). Sin embargo, en la actualidad son los niños quienes constituyen la población más vulnerable. A esto contribuye, no sólo sus hábitos y parámetros toxicocinéticos, sino también el desconocimiento de los efectos neurotóxicos de niveles de Pb en sangre que, hasta hace un par de meses, eran considerados seguros por agencias de regulación internacionales. La solución a este problema requiere de una concientización y educación de la población, mediante la implementación de políticas de salud pública continuadas en el tiempo, identificación y bioremediación de áreas contaminadas y el seguimiento epidemiológico de esta subpoblación mediante la biomarcadores de exposición y de lesión bioquímica. De manera preocupante, los factores medioambientales que conducen a la exposición riesgosa para la salud de la población, en general se ven potenciados en nuestro país por la falta de disponibilidad de la farmacoterapia más aceptada internacionalmente.

La evaluación clínica de nuevas terapias, como por ejemplo la asociación quelante/antioxidante y la disponibilidad cierta de los medicamentos considerados más eficaces y seguros, son medidas que necesitarían urgente atención.

Tabla 1. Características de los 4 agentes quelantes utilizados para tratar la intoxicación crónica por plomo¹⁶⁻²⁰

| Nombre genérico (DCI, DCA) | EDETATO CÁLCICO DISÓDICO | DIMERCAPROL | PENICILAMINA | SUCCIMERO |
|----------------------------|--|--|---|---|
| Sinónimos | Calcium Disodium Edetate (JAN), Calcium Disodium Versenate (TN), Edetate Calcium, Edetate calcium disodium (USAN), EDTA, Edetatos, Ácido etilendiaminotetraacético, CaEDTA | 2,3-Dimercaprol, 2,3-Dimercapto-propanol, BAL, British Anti-Lewisite | Beta-Thiovaline, beta,beta-Dimethyl-cysteine, D-Mercaptovaline, D-Penamamine, D-Penicillamine, D-Penicillamine, D-Penicillamine, Dimethylcysteine, L-Penicillamine, PCA, Penicillamin, Penicillamina (CIT), Penicillaminum (DCI-Latin), Penicillamine | Ácido dimercapto-succínico, Dimercaptosuccinic acid, DMSA, Succimer, Succímero. |
| Estructura química |  |  |  |  |
| Nombre Químico (IUPAC) | Acetato cálcico y disódico de 2-[2-bis(carboximetil)aza]etileno | 2,3-disulfanilpropanol- | ácido (2S)-2-amino-3-metil-3-sulfanilbutanoico | ácido 2,3-disulfanilbutanedioico |
| Código ATC (OMS) | V03AB03 | V03AB09 | M01CC01 | sin código |
| Dosis Adultos | Plomo en sangre 20-70µg/dL: 1g/m ² /día durante 8 a 12hs IV o cada 8 u 12hs IM, durante 5 días. Luego descansar entre 2 y 4 días y repetir 1 ciclo más según necesidad (máximo 75mg/kg/día) Plomo en sangre ≥ 70µg/dL y/o encefalopatía plúmbica: Dosis anterior combinada con dimercaprol (ver dimercaprol) | Intoxicación media: 4mg/kg IM una vez y luego 3mg/kg/4hs IM por 2 a 7 días combinado con edetato cálcico disódico aplicado en sitios diferentes Intoxicación severa: 4mg/kg/4hs por vía IM combinado con edetato cálcico disódico aplicado en sitios diferentes | En general: 1 a 1,5g/día VO, 2 horas antes o 3 horas después de las comidas, durante 1 a 2 meses | En general: 10 a 30mg/kg/día VO, durante 5 días Plomo en sangre 75µg/dL para hombres de 41 años: 10mg/kg VO 3 veces por día, durante 5 días. Luego, 10mg/kg VO 2 veces por día, durante 14 días |

| Nombre genérico (DCI, DCA) | EDETATO CÁLCICO DISÓDICO | DIMERCAPROL | PENICILAMINA | SUCCIMERO |
|----------------------------|---|--|--|--|
| Dosis Niños | <p>Plomo en sangre 25 a 55µg/dL asintomáticos: 1g/m²/día IV continuo por 6 hs como única terapia por 3 días si el porcentaje de excreción de plomo luego del tratamiento es entre 0,6 a 0,69 y 5 días si es > 0,7.</p> <p>Plomo en sangre 56 a 69µg/dL asintomáticos: 1g/m²/día IM como única dosis, por 5 días 1g/m²/día IV continuo por 6 hs por 5 días como única terapia. Repetir el ciclo si después de 7 a 10 días del tratamiento los valores rondan los 5µg/dL cercanos al valor inicial.</p> <p>Plomo en sangre ≥ 70µg/dL asintomáticos: Idem adultos</p> <p>Encefalopatía aguda sintomática: 1,5g/m²/día IV continuo por 6 hs junto con dimercaprol, por 5 días. Luego interrumpir por 2 días y hacer otro ciclo si los niveles de plomo continúan elevados.</p> <p>Intoxicación leve sintomática: 1g/m²/día IV continuo por 6 hs junto con dimercaprol, por 5 días. Luego interrumpir por 2 días y hacer otro ciclo si los niveles de plomo continúan elevados.</p> | <p>Intoxicación media y severa: Idem dosis adultos Recomendado cuando los niveles de plomo en sangre son ≥70µg/dL</p> | <p>En general: 30 a 40mg/kg/día o 600 a 750mg/m²/día VO, 2 horas antes o 3 horas después de las comidas, durante 1 a 6 meses</p> | <p>Plomo en sangre > 45µg/dL: 10mg/kg VO 3 veces por día, durante 5 días. Luego, 10mg/kg VO 2 veces por día, durante 14 días. Se puede repetir el ciclo luego de 2 semanas</p> |
| Contraindicaciones | Anuria, hepatitis, enfermedad renal activa | Insuficiencia hepática | Lactancia, embarazo, hipersensibilidad a penicilaminas, pacientes con agranulocitosis o anemia aplásica por penicilaminas. | Hipersensibilidad al succimero |
| Precauciones | En pacientes con encefalopatías y edema cerebral, la infusión IV puede aumentar la presión intracraneal. Nefrotoxicidad dosis dependiente. Discontinuar tratamiento si aparecen oliguria o anuria severa. Ajustar dosis en enfermedad renal | En pacientes con sensibilidad al maní ya que las presentaciones suelen contener como excipiente aceite de maní En pacientes con insuficiencia renal aguda se debe ajustar la dosis ya que el complejo formado se excreta por riñón. | En pacientes que han recibido terapia con oro, antimaláricos, drogas citostáticas, oxifenbutazona o fenilbutazona. En pacientes alérgicos a penicilinas (por posible sensibilidad cruzada) o con disfunción renal. | Pacientes con fallos renales o antecedentes de enfermedades hepáticas. |

| Nombre genérico (DCI, DCA) | EDETATO CÁLCICO DISÓDICO | DIMERCAPROL | PENICILAMINA | SUCCIMERO |
|--|--|---|--|-------------|
| Efectos secundarios severos | Fiebre, hipotensión, reacción de hipersensibilidad inmune, nefrotoxicidad, tromboflebitis. | Fiebre, hipertensión arterial, abscesos en el sitio de inyección, taquicardia | Leucemia linfocítica aguda, agnucitosis, anemia aplásica y sideroblástica, trombocitopenia, hepatitis colestásica y tóxica, alveolitis alérgica extrínseca, síndrome de Goodpasture, neumonía intersticial, falla hepática y renal, vasculitis renal, miastenia grave, síndrome nefrótico, bronquiolitis obliterativa, neuritis óptica, pancreatitis, pénfigo, púrpura trombocitopénica trombótica, necrosis epidérmica tóxica | Neutropenia |
| Teratogenicidad (**) | Categoría B | Categoría C | Categoría D | Categoría C |
| <p>Denominación Común: internacional (DCI); Argentina (DCA); Japonesa (JAN); Estadounidense (USAN); Italiana (CIT), Trade Name (TN) nombre de comercialización en español. IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry ATC: Anatomical Therapeutic Chemical (en inglés) o Anatómico Terapéutico Química (en español) IM: intramuscular; IV: intravenoso; VO: oral (**) Teratogenicidad según Micromedex. Categoría B: Estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo fetal pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o en estudios de reproducción animal han demostrado efectos adversos; Categoría C: Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embriotóxico o de otro tipo) y no hay estudios controlados en mujeres. Debe administrarse sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; Categoría D: evidencia positiva de riesgo fetal humano. Atraviesa la placenta.</p> | | | | |

Tabla 2. Especialidades aprobadas en Argentina^{21,11}, Brasil²³ Chile²⁴, EEUU²⁵ y Perú²⁶

| Principio Activo | País (#) | Presentaciones comerciales® (Laboratorio) |
|--------------------------|--------------------------|---|
| Edetato cálcico disódico | Argentina ^(a) | Calcium C Inca 20% inyectable endovenoso (Sandoz) (*) |
| | Brasil ^(b) | No registrado |
| | Chile ^(c) | No registrado |
| | EEUU ^(d) | Calcium disodium versenate 200mg/mL inyectable endovenoso (Graceway) |
| | Perú ^(e) | No registrado |
| Dimercaprol | Argentina ^(a) | No registrado |
| | Brasil ^(b) | No registrado |
| | Chile ^(c) | No registrado |
| | EEUU ^(d) | BAL inyectable IM (Korn SA) |
| | Perú ^(e) | No registrado |
| Penicilamina | Argentina ^(a) | Cuprimine 250 mg Cápsulas (Spedrog Caillon) Cupripen 250 mg cápsulas (Omedir) |
| | Brasil ^(b) | Cuprimine 250mg cápsulas (Meizler Biopharma) Cuprimine 250mg cápsulas (Merck Sharp e Dhone) |
| | Chile ^(c) | Penicilamina 250mg cápsulas (Best Pharma SA) Cupripen 250mg cápsulas (Best Pharma SA) |
| | EEUU ^(d) | Cuprimine 250mg cápsulas (Aton) Depen 250mg cápsulas (MedaPharms) |
| | Perú ^(e) | D-penil 250mg cápsulas (AC Farma) Penicilamina 250mg cápsulas (Instituto quimioterápico) Penicilamina 250mg cápsulas (Medrock SA) Penicilamina 250mg cápsulas (Medifarma SA) |
| Succimero | Argentina ^(a) | Chemet 100mg cápsulas (Janssen Cilag) (*) |
| | Brasil ^(b) | No registrado |
| | Chile ^(c) | No registrado |
| | EEUU ^(d) | Chemet 100mg cápsulas (Lundbeck) (Ω) |
| | Perú ^(e) | No registrado |

(#) Agencia Reguladora^{21,23-26}: a) Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); b) Administración Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), c) Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH); d) Food and Drug Administration (FDA); e) Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

(*) A agosto de 2012 el laboratorio no lo comercializa^{21,22}

(*) Aprobado pero no comercializado a agosto de 2012^{21,22}

(Ω) En el año 1991, fue aprobado como Medicamento Huérfano por la FDA para intoxicación por plomo en niños. Actualmente ya no goza de ese estatus^{28,29}

Bibliografía

1. Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Toxic Effects of Metals. In: Klaassen CD, editor, Cassarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons. 7th ed New York: Mc. Graw-Hill; 2008.
2. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Servicio de Salud Pública. Resumen de salud pública Plomo [serial online] 2007 Agosto [citado 9 agosto 2012]. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs13.pdf
3. Salazar MJ, Rodriguez JH, Nieto GL, Pignata, ML. Effects of heavy metal concentrations (Cd, Zn and Pb) in agricultural soils near different emission sources on quality, accumulation and food safety in soybean [*Glycine max* (L.) Merrill]. *Journal of Hazardous Material* 2012; 233-234: 244-253.
4. Martínez SA, Simonella S, Hansen C, Rivolta S, Cancela LM, Virgolini MB. Blood lead levels and enzymatic biomarkers of environmental lead exposure in children in Córdoba, Argentina, after the ban of leaded gasoline. *Human and Experimental Toxicology* 00(0) 1-15, 2012 (en prensa).
5. Hansen C, Buteler R, Procopovich E, Pagán G, Diaz B, Gait N, Medicina M, Mezzano M, Britos S, Fulginiti, S. Blood lead levels in children of Cordoba City. *Medicina* (Buenos Aires) 1999; 59: 167-170.
6. Garcia SI, Mercer R. Childhood health and lead in Argentina. *Salud Pública Mex.* 2003; 45: S252-S255.
7. Piola JC. Boletín Sertox. Plomo. [en línea] Rosario: Sertox, Servicio de toxicología del Sanatorio de Niños; 2004. [Acceso: agosto 2012]. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=273>.
8. Balparda JK. Intoxicación por plomo: una revisión con énfasis en la población pediátrica. *Revista CES Medicina* 2008; 22: 43-58.
9. Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 20: 172-177.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. [on line] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention; 2012. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_010412.pdf
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommendations in "Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention." [on line] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.pdf
12. Disalvo L, Aab C, Pereyras S, et al. Blood lead levels in children from the city of La Plata, Argentina. Relationship with iron deficiency and lead exposure risk factors. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2009; 107:300-306.
13. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). Estudio de caso en medicina ambiental (CSEM). La toxicidad del plomo [en línea] Actualización: 20/08/2007. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/plomo/docs/plomo.pdf>
14. A Ferrer. Intoxicación por metales. *Anales* [en línea] 2003; 26 (1).Universidad de Navarra. [Acceso: septiembre de 2011]. Disponible en: www.cfnararra.es/salud/anales/textos/vol26/sup1/suple8a.html
15. Valdivia Infantas M M. Intoxicación por plomo. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 2005;18 (1): 22-27.
16. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex. [on line] [Acceso: diciembre 2011]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>

17. Genome Alberta & Genome Canada, DrugBank. Open Data Bank & Drug Target Database Genome Quest [on line]. Canadá. [Acceso: agosto 2012]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca>
18. Guía de Consulta Farmacoterapéutica. Martindale [en línea] Barcelona [Acceso: diciembre 2012]. Disponible en: <http://www.pharmaceutical-care.org/>
19. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service, AHFS Drug Information. Bethesda (USA): The Society;1997.
20. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. ATC/DDD index 2012. [en línea] Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health [Acceso agosto 2012]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Buenos Aires: ANMAT. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consultas/consulta_puntual.htm
22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). [en línea] Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [Acceso agosto 2012]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/
23. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. (ANVISA). Ministerio de Salud [en línea] Brasil. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/esp/index.htm>
24. Instituto de Salud Pública de Chile. (ISPCH). [en línea] Chile. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/>
25. Food and Drug Administration (FDA). [on line] EEUU. [Acceso agosto 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov>
26. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID). [en línea] Perú. [Acceso agosto 2012] Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>
27. Administración de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición ANMAT N° 840/95. Uso Compasivo de medicamentos. 1995.
28. Food and Drug Administration (FDA), The Orphan Drug Act. 1983 [on line] EEUU. [Acceso agosto 2012] Disponible en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>
29. Food and Drug Administration (FDA). Orphan Drug Product designation database 2012 [on line] EEUU. [Acceso agosto 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/index.cfm>
30. ClinicalTrials.gov. [on line] EEUU. [Acceso agosto 2012] Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lead+poisoning>
31. Controlled-trials. [on line] EEUU. [Acceso agosto 2012] Disponible en: <http://www.controlled-trials.com/isrctn.html?srch=lead+poisoning&sort=3&dir=desc&max=10&Submit=SUBMIT>
32. ClinicalTrials.gov. [on line] EEUU. [Acceso agosto 2012] Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/clinicaltrials/index.php?id=134&L=0>
33. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev* 2006; 11: 114–127.
34. Martínez SA, Cancela LM, Virgolini MB. El estrés oxidativo como mecanismo de acción del plomo. Implicancias terapéuticas. *Acta Toxicológica Argentina*, 19(2): 61-79, 2011.