

# Tratamiento de la intoxicación por plomo quelantes

*Mesa: Antidotos*  
*XVI Congreso Argentino de*  
*Toxicología*

*Prof. Dra. Amalia Laborde*  
*Dpto. Toxicología. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas*  
*Montevideo. Uruguay*

# Plomo . Niveles mínimos de efecto observable

*Royce SE ,Needleman HI ATSDR 1992*

## Niños

Pbs  $\mu\text{g } \%$

## Adultos

Muerte	150	
Encefalopatía Nefropatía Cólicos Anemia	100	Encefalopatía
	50	Cólicos Anemia
Síntesis de Hb	40	Síntesis de Hb ↓
Metabolismo de Vit D	30	VCN Infertilidad
VCN P Eritrocitaria	20	Nefropatía Hipertensión
Alteraciones del desarrollo sico-motor, trast audición	10	PE ↑
	5	

## Clínica

*Contexto de posible exposición*

*Historia Clínica ambiental*

**Pb s** típicamente encontrado

## Severa

Encefalopatía: coma, convulsiones . Comportamiento bizarro, ataxia , apatía , parálisis de nervios , signos de aum de presión IC, parálisis de NC

> A 70

## Moderada

SNC: comportamiento irritable, letargia intermitente, desinterés en el play, niño difícil  
Vómitos intermitentes  
Anorexia, dolor abdominal

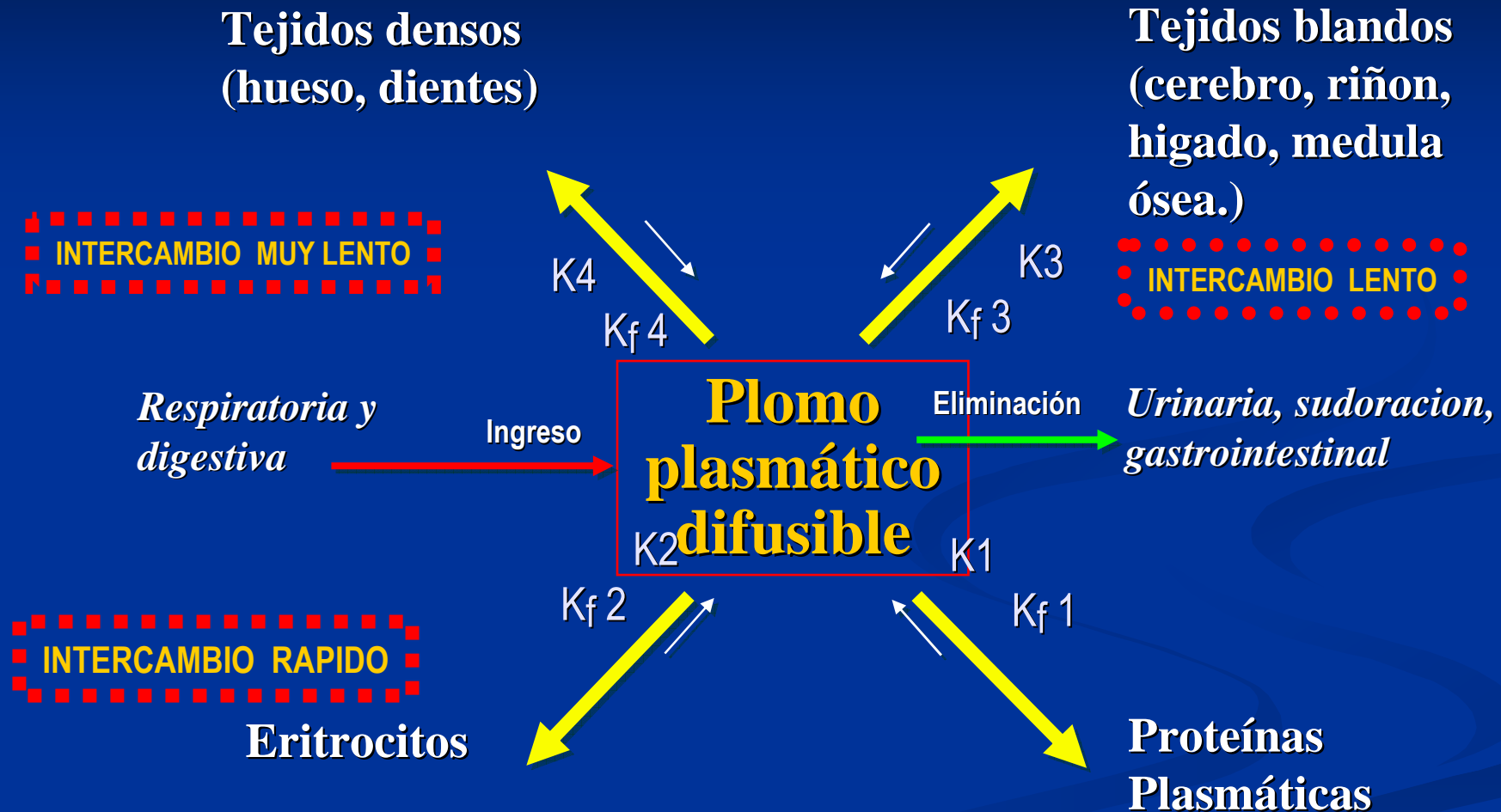
50 a 70

## Leve

Asintomático  
Alteraciones cognitivas  
Alt. de la coordinación motora fina  
Alt. auditiva

0 a 49

# El intercambio dinámico del pool de plomo en el organismo



# Paradigmas Toxicocinéticos

- El plomo en sangre mide exposición reciente (exógeno y endógena)
  - Vida media en sangre :1 mes
  - en Hueso trabecular 3-5 años
  - en Hueso compacto: 15-25 años
- la mayor fuente de plomo en sangre en ausencia de exposición es el hueso trabecular

## Pb en Hueso -

- redistribución desde el hueso produce fracción mas alta de plomo plasmático
- Desmineralización (edad, menopausia, embarazo, inmovilización : libera Pb desde el hueso)

- La medición de Plomo en hueso mediante XRF ( Fluorometría de Rayos X ) representa la carga corporal

Carga corporal : mejor correlación con los efectos tóxicos

Aun no disponible para uso clínico

# Plomo en niños

- *Presentación y Reconocimiento Clínico*
  - *Nivel de sospecha: Historia Clínica Ambiental*
  - *Depende de*
    - **Dosis**
    - **Momento** (*ventanas de vulnerabilidad*) y duración de la exposición
    - **Edad**
    - **Estado nutricional y de salud previo.**
- *Detección a través de estudios poblacionales*

# El signo de las “líneas de plomo”

Mineralización  
anormalmente fuerte del  
cartílago de crecimiento  
de huesos largos

Signo característico, no  
siempre presente

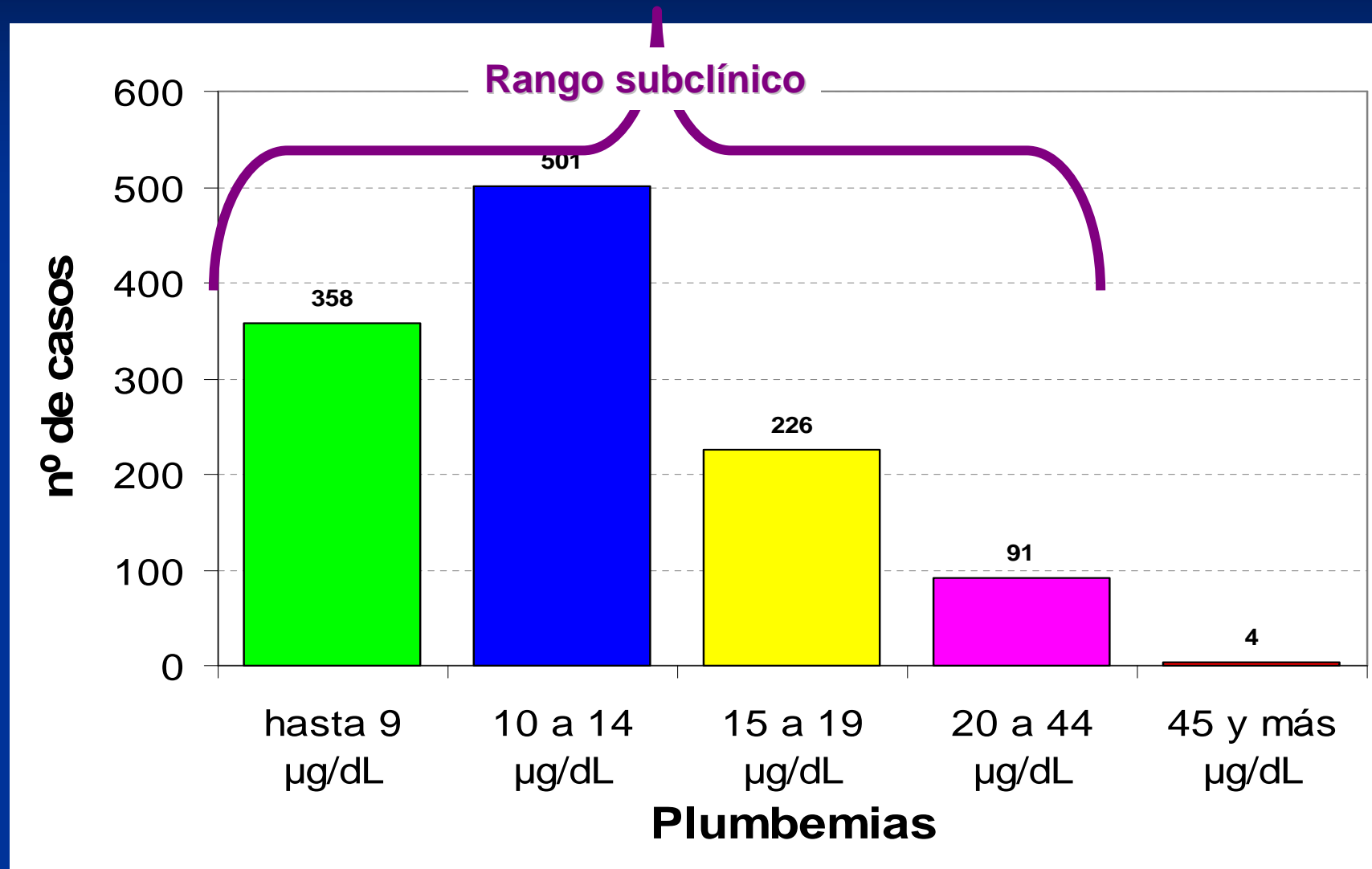
No útil para decisión clínica



*Courtesy of John Graef, MD, Boston Children's Hospital*

# Plumbemias en población pediátrica de La Teja. 2001

N= 1180



*N Mañay y col TLENP. Perú 2001*

# A nivel individual: variables para interpretar el Pb en sangre

Exposición Actual o remota?

Cuanto tiempo de antigüedad ?

De que intensidad ( programas de vigilancia )

## Índice Acumulativo de Plomo en sangre ?

*(HU et al. EHP, 2007)*

- medida de resumen de la medición secuencial (raramente disponible)
- Se asociaría con el plomo en hueso

# Alternativas Terapéuticas y preventivas

## Ambientales:

- Territoriales, reordenamiento territorial ,realojamiento , bloqueo, remoción o reemplazo de las fuentes , control de emisiones
  - *nafta sin plomo en <20 µg % ha sido muy efectiva*
- Laborales: higiene del trabajo, cambios de puesto, retiros laborales
- Domiciliario: limpieza húmeda ,usar agua natural no caliente de la canilla para beber o cocinar
  - *muy efectivas en > de 30µg %,*

**Educativas** : modificación de conductas higiénico-dietéticas, reconocimiento de fuentes ...

■ ***Nutricionales*** : adecuada ingesta de hierro , calcio y Vit C. (*dieta y/o aporte complementario*)

- Reduce la absorción ( mayor efecto estados deficitarios)
- No demostrada en niños bien alimentados
- altamente sugestiva en estudios en animales .

■ ***Medidas de rehabilitación*** : Ej.: *neurosiquica, fisiopatológica*

■ ***Farmacológico*** : *quelantes?*

# Plomo Inorgánico

## Guías preventivas y terapéuticas

<i>Pb sangre</i> $\mu\text{g}\%$	<i>Acción Recomendada</i>
< 9	Control al año
10-14	Educación y control en 3 m
15-19	Educación Adecuación Nutricional Control en 2 m Intervención Ambiental
<b>20-44</b>	<b>Educación /Nutricional /Ambiental</b> <b>Evaluación Clínica y neuropsicológica</b> <b>Intervención dietaria</b>  <b>Considerar tratamiento farmacológico?</b>
45-69	Evaluación en 48 horas <b>Terapia con Quelación</b>
>70	Hospitalización <b>Quelación Inmediata.</b>

*CDC. Federal Register Feb 27, 1997*



## Thiaroye sur Mer, Senegal, 2008

- 18 niños fallecidos en tres meses con cuadro encefalico
- Contaminacion de suelos (reciclado de baterias)
- 1000 individuos expuestos a Pb
- NIVELES en niños > 64 $\mu$ g/dl

# Plomo en niños

## Tratamiento con fármacos quelantes

- No revierte el daño neurológico central
- Orientado a detener la presencia o agravación **inminente** de síntomas graves
  - Urgencia terapéutica a partir de  $70 \mu\text{g} \%$ .
  - Beneficio en pacientes sintomáticos y/o con  $\text{Pbs} > 45 \mu\text{g} \%$ .
  - Efectividad controversial en casos con  $\text{Pbs} < 45 \mu\text{g} \%$ .

# **CONDICIONES IDEALES DE UN QUELANTE**

**Baja toxicidad intrínseca . Escasos efectos secundarios**

**Formación de complejos metal – quelante, estables**

**Eliminación sin romperse el ligando**

**Distribución tisular similar a la del metal quelado**

**Influir adecuadamente en los parámetros cinéticos del metal**

**Poseer eficacia clínica**

**Escasa capacidad de quelación de “otros” metales**

**No inducir redistribución en cerebro u otros órganos vitales**

**Evidenciar su eficacia en estudios randomizados doble ciego,  
comparativos con otros quelantes**

**NINGUN QUELANTE LAS CUMPLE en su totalidad!!!!**

## Plomo en sangre de **70 $\mu\text{g} \%$ . y mas**

<b>Encefalopatía</b>	<i>BAL 450</i> <i>mg/m<sup>2</sup>/dia +</i> <b>EDTA CaNa<sub>2</sub></b> <b>1500 mg/m<sup>2</sup>/dia</b>	<i>6 dosis i/m x 5</i> <i>dias</i> <b>I/V 5 dias</b> <b>inicio 4 horas</b> <b>despues deBAL</b>
<b>Otra</b> <b>sintomatología</b> <b>Asintomático</b>	<b>300mg/m<sup>2</sup>/dia</b> <b>1000 mg/m<sup>2</sup>/dia</b>	<b>3 a 5 dias</b>

*Rápida efectividad*

*Administración conjunta para evitar redistribución hacia el SNC*

Control de función renal/ hepática

Administración previa de antihistamínicos

**Evitar aporte concomitante de hierro**

Control pos-quelación y a los 14 días ( reequilibración)

# Plomo en sangre de 45 a 69 $\mu\text{g} \%$ .

Pb s	Quelante	
Sintomático	Regimen anterior	
45 a 69 $\mu\text{g} \%$ .	<b>Succimer (DMSA)</b> <b>1020 m2</b> <b>700 m2</b>	<b>VÍA ORAL</b> <b>3 veces/dia 7 dias</b> <b>2 veces dia 14 dias</b>

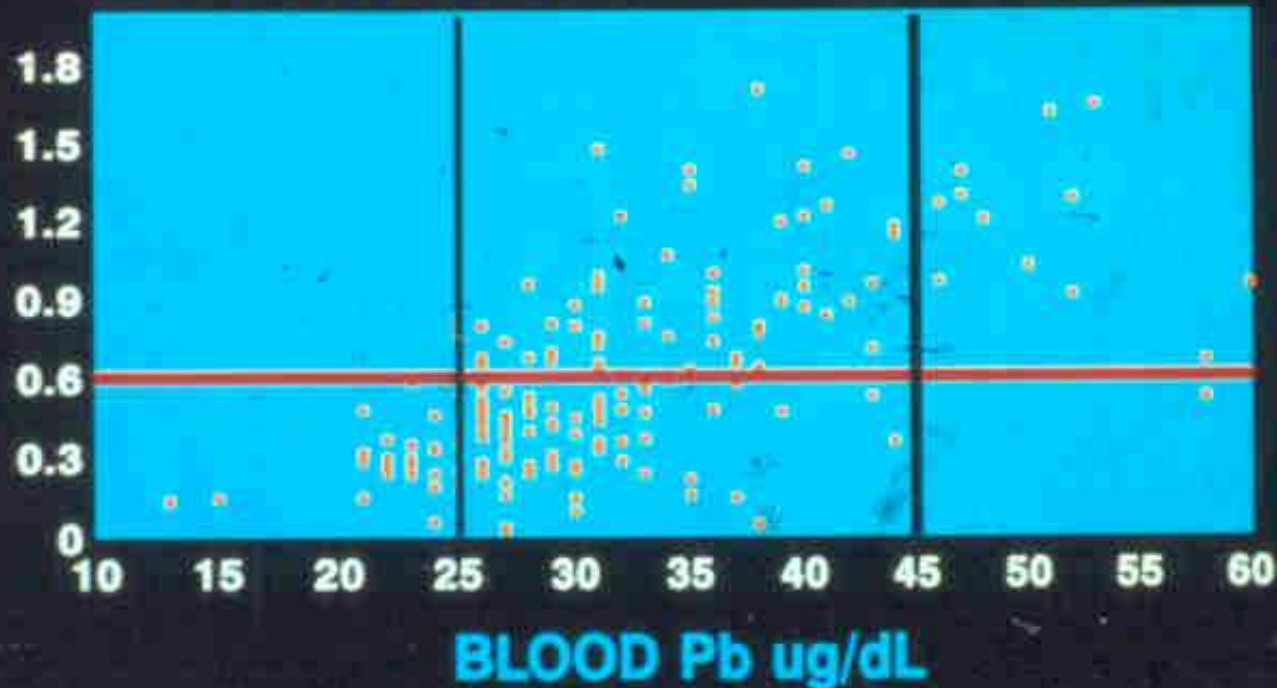
*Previene deterioro neurológico mayor, criterio pronóstico*

Evitar permanencia en área contaminada durante el tratamiento  
Control función hepática y Hemograma

# BLOOD Pb vs uPb RATIO

N=178 CHILDREN < 7 YEARS

uPb/EDTA ratio

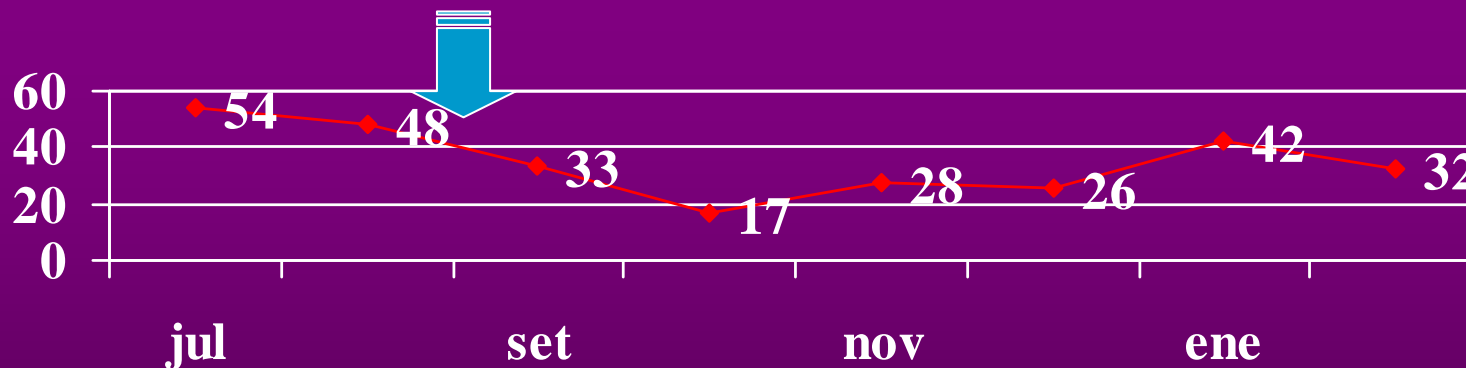
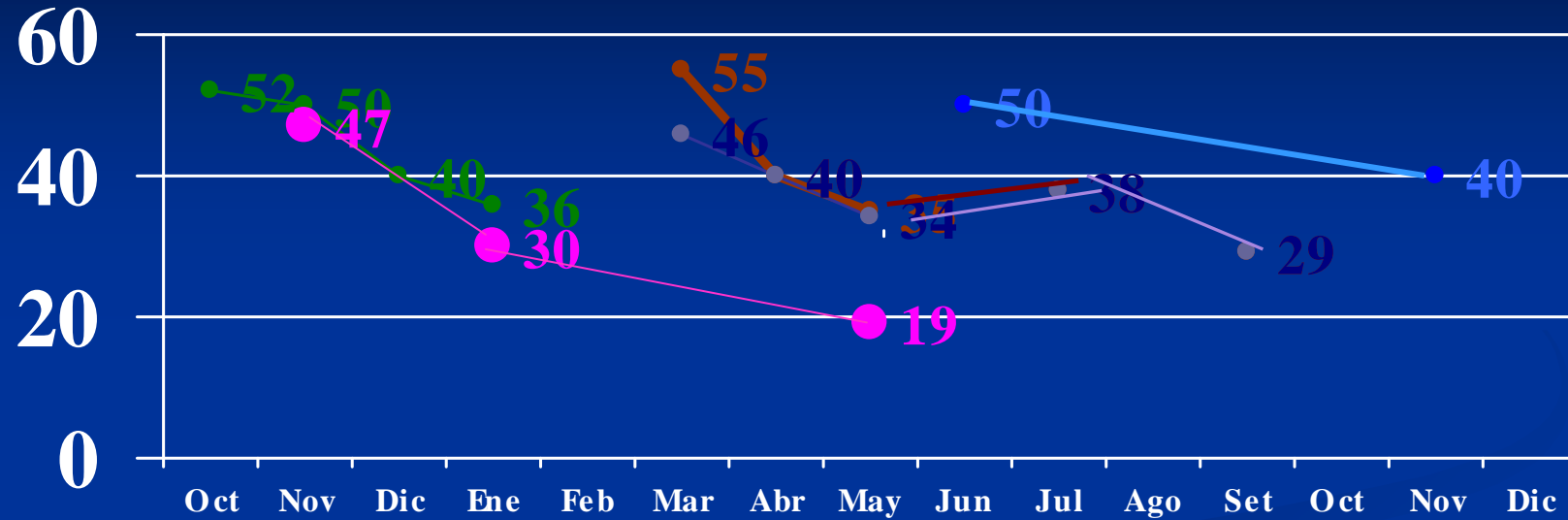


$r = .64, p < .001$

La tasa de eliminación urinaria de plomo con tratamiento quelante es significativamente mayor a partir de los 45  $\mu\text{g}\%$  de Pbs  
*Markowitz M. Taller CDC/EPA/CEPIS/OPS Mayo 2001.*

# Niños del “ La Teja”

No recibieron D.M.S.A- 1 a 9 años .Intervención ambiental y educativa



12 meses. Intervención ambiental / educativa (reubicación )  
y Quelación

# Succimer( DMSA)

- análogo del BAL (Dimercaprol)
- hidrófilo : se administra vía oral
- Es el quelante de elección en las intoxicaciones crónicas y sub agudas por
  - Plomo
  - Arsénico
  - Mercurio
  - No hay experiencia con Cadmio

# Acido Dimercaptosuccinico (DMSA - Succimer)

## ☺ **Ventajas**

- Efectividad igual o mayor que EDTA a dosis planteadas
- Hidrosoluble / Vía oral
- No moviliza otros metales, puede administrarse con hierro
- Escasos efectos colaterales :
  - movilización de Enzimas hepáticas,
  - neutropenia,
  - Rush cutáneo
  - Discomfort abdominal

*Chisolm J. J Toxico Clin Toxico 2000 ,  
Graziano J Antidotes in Depth, Goldfranks  
Toxicología Emergencias 2006*

# Acido Dimercaptosuccínico (DMSA - Succimer)



## Desventajas

- No reduce los niveles de plomo a nivel óseo : rebote , en el descenso de dosis y/o 2-3 semanas después
- No se ha demostrado efecto beneficios sobre las secuelas neurológicas
- Contraindicado en la embarazada

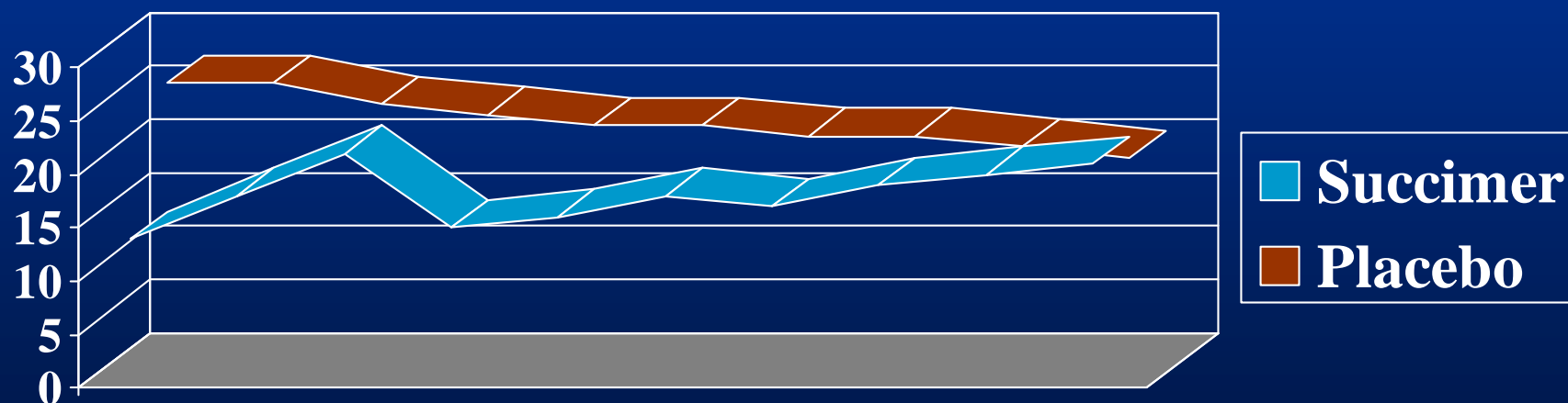
*Smith D Toxicol Appl Pharmacol 2000)*

# Plomo en sangre entre 20 y 44 $\mu$ g %.

Pbs	Quelante	Se considera...
20-44 $\mu$ g%	<b>No indicado de rutina</b>	<i>Edad &lt; de 2 a</i> <i>Valores crecientes</i> <i>Pbs 35 a 44<math>\mu</math>g%</i>

Estudio randomizado de 780 niños de 12 a 33 meses  
con Pbs entre 20 y 44  $\mu\text{g } \%$ .

Media de Pbs  
Tratamiento a partir de los 9 días hasta 12 meses



# Resumen

- La intervención médica, a nivel clínico tiene el rol fundamental de detectar la intoxicación para
  - Ofrecerle alternativas terapéuticas y de rehabilitación
  - Registrarla y Notificarla
  - Abogar por medidas de intervención ambiental y educativa
- Las medidas de intervención preventiva siguen siendo la mejor herramienta para proteger la salud de la población expuesta a plomo

Muchas Gracias

