



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO N° 32 - 2007

Fosfato Tricálcico + Colecalciferol 6500,0mg/666,6 UI (suspensión)

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	No considerado
ATC/DCI: ²	A12AX Calcio
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Efectos tóxicos del plomo y sus compuestos

INTRODUCCION

- El plomo es un metal gris, blando y maleable que se obtiene por fundición ó refinamiento de las minas ó secundariamente por el reciclamiento de los materiales de deshecho que contengan plomo.⁴ Presenta diferentes usos y fuentes: baterías para autos, aditivo en la gasolina, revestimiento de cables, producción de tuberías, cisternas, protección de materiales expuestos a la intemperie, fabricación de municiones, pigmentos para pinturas y barnices, fabricación de cristales, esmaltado de cerámica, litargirio (protóxido de plomo), soldadura de latas, soluciones antisépticas.⁵
- Las fundiciones de plomo, la fabricación y desarmado de baterías para autos y la industria de la cerámica constituyen la principal fuente de intoxicación laboral en nuestro medio. Antes de 1970 en Estados Unidos las pinturas contenían plomo, lo cual representó un problema grave en su momento, ya que los niños ingerían las cascarillas de pintura que se desprendían de las paredes y desarrollaban la intoxicación.⁶
- El plomo puede ser inhalado y absorbido a través del sistema respiratorio ó ingerido y absorbido por el tracto gastrointestinal; la absorción percutánea del plomo inorgánico es mínima, pero el plomo orgánico se absorbe ventajosamente por esta vía.⁶



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Posterior a la ingesta de plomo, éste se absorbe activamente, dependiendo de la forma, tamaño, tránsito gastrointestinal, estado nutricional y la edad; ocurre mayor absorción de plomo si la partícula es pequeña, en la presencia de deficiencia de hierro, inadecuada ingesta de calorías ó si el estómago está vacío. Se ha encontrado que los niños presentan mayor absorción de plomo en comparación con los adultos. (45-50% versus 10-15%).^{5,6}
- Luego de su absorción, el plomo se distribuye en primer lugar a nivel sanguíneo. El 95% del plomo se une al glóbulo rojo. Posteriormente se distribuye a los tejidos blandos como hígado, riñón, médula ósea y sistema nervioso central que son los órganos blanco de toxicidad. Después de 1 a 2 meses, el plomo difunde hacia los huesos donde es inerte y no tóxico. El metal puede movilizarse del hueso en situaciones como inmovilidad, embarazo, hipertiroidismo, medicaciones y edad avanzada. El plomo cruza la placenta y la barrera hematoencefálica. Se excretará por orina en un 90%, y en menor cantidad en la bilis, piel, cabello, uñas, sudor y leche materna.⁷
- La toxicidad aguda se presenta luego de una exposición respiratoria a altas concentraciones, con encefalopatía, insuficiencia renal y síntomas gastrointestinales.⁶ La toxicidad crónica es más frecuente y se manifiesta con compromiso multisistémico: hematopoyético, del sistema nervioso, gastrointestinal, riñón y sistema reproductor. Los pacientes acuden a los servicios de salud por dolor abdominal, astenia, cefalea irritabilidad, dificultad en la concentración y constipación, entre otros.⁷
- El diagnóstico de la intoxicación por plomo suele ser difícil, ya que el cuadro clínico es sutil y los síntomas inespecíficos. Según la guía clínica para el manejo de paciente con intoxicación por plomo elaborada por el Ministerio de Salud,⁸ el diagnóstico se basa en el i) antecedente epidemiológico de exposición, ii) las manifestaciones clínicas compatibles con intoxicación por plomo y iii) el dosaje de plomo en sangre venosa.
- Los valores referenciales considerados para intoxicación por plomo son los siguientes: i) Mayor de 10 µg/dl para niños y gestantes, ii) Mayor de 20 µg/dl para adultos no expuestos ocupacionalmente iii) Mayor de 40 µg/dl para los expuestos ocupacionalmente (OPS/OMS, OIT).⁸
- Se puede encontrar anemia normocrómica o hipocrómica, normocítica o microcítica. El plomo en sangre correlaciona directamente con las manifestaciones clínicas: la encefalopatía plúmbica ocurre con niveles de plomo mayores de 80 mgr/dL, el deterioro cognitivo con 50 mgr/dL, la nefropatía con 40 mgr/dL, la neuropatía periférica con 20 mgr/dL, y la anemia se ha reportado con valores tan bajos como 10 mgr/dL y hasta tan altos como 40 mgr/dL.⁷
- Se ha reportado deterioro intelectual en niños y retardo de la pubertad en niñas con valores debajo de 10 mgr/dL e hipertensión e insuficiencia renal en adultos con valores tan bajos de entre 4 a 6 mgr/dL.⁶ El Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) recomienda intervención médica con niveles mayores de 10 mgr/dL y 25 mgr/dL en niños y adultos respectivamente. Según la Occupational Safety and Health (OSHA) con valores mayores a 40 mgr/dL un adulto debe alejarse de la zona de trabajo.⁹



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Las medidas generales y preventivas para el manejo de la intoxicación por plomo se basa en 3 componentes: i) Eliminación y/o control de la exposición ambiental (fuente): considerado el aspecto más importante del tratamiento¹⁰ ii) Educación sanitaria y comunicación de riesgos: modificación de los hábitos que conllevaron riesgos de contaminación en niños, higiene personal y de la vivienda. iii) Recomendar mejoras del estado nutricional.⁸
- Se recomienda para niños, gestantes y población adulta no expuesta laboralmente:⁸

Categoría I Hasta <10 µg/dl	<ul style="list-style-type: none">• Medidas de prevención:<ul style="list-style-type: none">- Educación e información a la familia y comunidad.- Higiene personal y de vivienda.
Categoría II De 10 a 19.9 µg/dl (niños y gestantes)	<ul style="list-style-type: none">• Todo lo considerado en la categoría I• Acciones de prevención en las fuentes de exposición• Seguimiento por el Establecimiento de Salud del Primer Nivel de atención:<ul style="list-style-type: none">- Evaluación médica integral.- Dosaje semestral de plomo, si persisten los resultados controlar o eliminar la fuente de exposición en coordinación con las autoridades locales, regionales y sectoriales.- Evaluación psicológica anual.- Evaluación nutricional semestral.- Hemoglobina semestral.- Notificación a la Dirección General de Epidemiología.
Categoría III De 20 a 44.9 µg/dl	<ul style="list-style-type: none">• Repetir el dosaje de plomo en sangre a la semana.• Evaluación médica integral por el Establecimiento de Salud del Primer Nivel de Atención, si presenta síntomas transferir al Segundo Nivel de Atención• Identificación y control inmediato de fuentes de contaminación con plomo y retirar al afectado de la fuente de exposición.• Suplemento dietético nutricional por tres a seis meses (calcio, hierro, proteínas, zinc)• Control trimestral de plomo en sangre hasta alcanzar la categoría II.• Dosaje de Hemoglobina trimestral• Evaluación psicológica y nutricional trimestral• Notificación a la Dirección General de Epidemiología



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

<p>Categoría IV</p> <p>De 45 a 69.9 µg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none">• Repetir el dosaje de plomo en sangre a las 48 horas• Evaluación médica integral por el Establecimiento de Salud del Segundo Nivel de Atención.• Solicitar exámenes auxiliares de acuerdo a la sintomatología.• Si presenta síntomas de encefalopatía, transferir al Tercer Nivel de Atención, para evaluación y tratamiento especializado.• Identificación y control inmediato de fuentes de contaminación con plomo recomendándose el retiro inmediato y definitivo al afectado de la fuente de exposición con el compromiso escrito de la persona responsable o de la autoridad competente.• En caso de no presentar síntomas dar suplemento dietético nutricional por tres a seis meses (calcio, hierro, proteínas).• Control mensual de plomo en sangre hasta alcanzar la categoría II.• Dosaje de Hemoglobina trimestral.• Evaluación psicológica y nutricional trimestral.• Notificación a la Dirección General de Epidemiología.
<p>Categoría V</p> <p>Mayor de 70 µg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none">• Todo lo señalado en categoría IV.• Con o sin sintomatología transferir a Tercer Nivel de Atención para hospitalización, para estudio y tratamiento quelante según protocolo del hospital de referencia.• Retiro definitivo de la fuente de exposición.• Notificación a la Dirección General de Epidemiología.

- En relación a la epidemiología de la intoxicación de plomo en nuestro país, Falk¹¹ cita que se han encontrado niveles de 25µg/dl en muestras sanguíneas de niños que viven en el Callao, mientras que Vega et al¹² reportan niveles de plomo en sangre de 40,7µg/dl en escolares que estudian próximos a un almacén de este material. Este hallazgo es coherente con el encontrado por Iglesias y Gonzales,¹³ los cuales en su investigación sobre la contaminación atmosférica en Lima Metropolitana y Callao hallaron niveles superiores a los permitidos en los ocho puntos evaluados, con mayor concentración de partículas de plomo en los distritos de Callao y Comas.
- Según el estudio de plomo en sangre en pobladores de la Oroya, el mayor promedio de plomo en sangre fue registrado en los niños de 2 a 4 años de edad 38,9µg/dl mientras que en los niños de 8 a 10 años de edad, el promedio de plomo en sangre fue de 30,6µg/dl. El valor mínimo fue de 6,9µg/dl y el máximo 79,9µg/dl registrado en el grupo de niños de 4 a 6 años de edad.¹⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

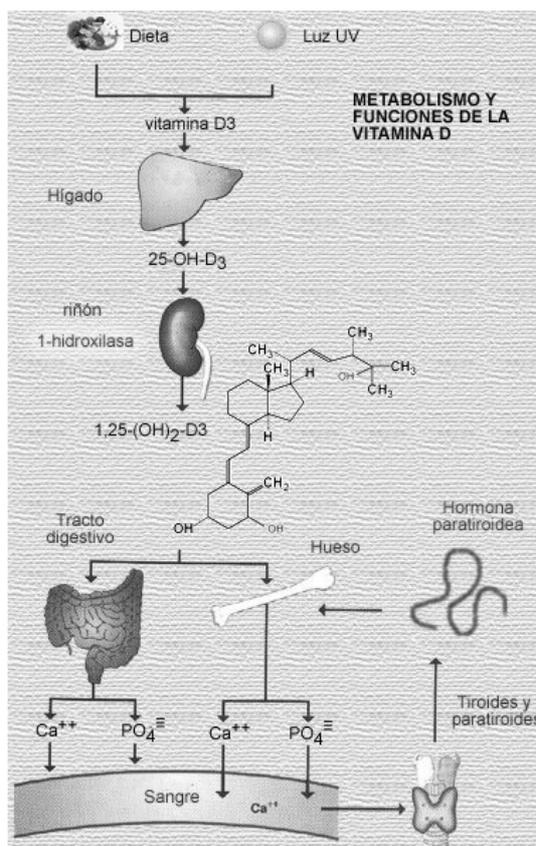
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

FARMACOLOGIA

- La fisiología del metabolismo del calcio, la vitamina D, la formación del hueso y de los dientes están ligados en un sistema común junto a dos hormonas reguladoras, la parathormona y la calcitonina.¹⁵

- Normalmente, los cationes divalentes como los iones calcio se absorben mal en el intestino. Sin embargo, la vitamina D estimula un sistema activo de transporte de calcio, que permite su adecuada absorción.¹⁵

- Aproximadamente nueve décimas partes de la ingestión diaria de calcio se excretan con las heces; el décimo restante se excreta por la orina. A este nivel, el 90 % de calcio presente en el filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales, las asas de Henle y en la porción proximal de los túbulos distales. Después, en la parte final de los túbulos distales y en la primera porción de los túbulos colectores, la reabsorción del 10 % de calcio restante es muy selectiva, dependiendo de la concentración de calcio iónico en la sangre. Cuando ésta es baja, la reabsorción es considerable, de forma que casi no se pierde calcio por la orina. El factor más importante de control de esta reabsorción de calcio en las partes distales de la nefrona, y por tanto de control de la tasa de excreción de calcio, es la hormona paratiroidea.^{15,16}



- La vitamina D ejerce un potente efecto que sirve para aumentar la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como la reabsorción de hueso. Sin embargo, la vitamina D en sí misma no es la sustancia activa que provoca estos efectos. Por el contrario, la vitamina D debe convertirse, mediante reacciones sucesivas en el hígado y en el riñón, en el producto final activo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también denominado 1,25-(OH)₂-D₃.¹⁷

- Varios compuestos de la familia de los esteroides pertenecen a la familia de la vitamina D, y todos ellos realizan más o menos las mismas funciones. El más importante de ellos, denominado vitamina D₃, es el colecalciferol. La mayor parte de esta sustancia se forma en la piel como resultado de la irradiación del 7-dehidrocolesterol -una sustancia presente normalmente en la piel- por los rayos ultravioleta de la luz solar. En consecuencia, una exposición adecuada a la luz solar evita el déficit de vitamina D. Los otros compuestos de vitamina D que ingerimos con la comida son idénticos al colecalciferol que se forma en la piel, excepto porque hay sustituciones en uno o más átomos que no afectan su función.¹⁵



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- La concentración plasmática de calcio es, en promedio, de unos 9.4 mg/dL, y varía normalmente entre 9 y 10 mg/dL. Esto equivale a unos 2.4 mmol de calcio por litro. El nivel de calcio plasmático está regulado entre límites muy estrechos, principalmente por la parathormona. El calcio existe en el plasma de tres formas: i) aproximadamente el 40 % (1 mmol/L) del calcio circula combinado con las proteínas plasmáticas y no difunde a través de la membrana capilar ii) el 10 % del calcio (0.2 mmol/L) sí difunde a través de la membrana capilar pero está combinado con otras sustancias del plasma y líquidos intersticiales iii) el 50 % restante del calcio plasmático está ionizado y sí difunde a través de la membrana capilar. Es éste el responsable de la mayor parte de las funciones del calcio en el organismo, incluyendo sus efectos sobre el corazón, el sistema nervioso y la formación de hueso.^{15,16}
- La combinación de suplementos dietéticos calcio/vitamina D busca asegurar la adecuada ingesta diaria requerida, corregir los posibles desequilibrios y prevenir las deficiencias de calcio. Con respecto a la farmacocinética, la combinación Calcio/Vitamina D se administra vía oral. Ésta va a depender de la sal de calcio utilizada, la presencia de ácido gástrico en el estómago así como la cantidad de vitamina D presente.^{16,18}
- La absorción del calcio requiere que se encuentre ionizado. Su biodisponibilidad va a depender de la parathormona y la vitamina D. Se recomienda ingerirle 90 minutos después de las comidas, ya que el pH intestinal óptimo para su absorción se logra en ese tiempo. La absorción de vitamina D ocurre rápidamente en la presencia de sales biliares. El efecto inicial se ve a las 10-24 horas con un pico de acción hacia las 4 semanas. Ingresa a sangre a través de quilomicrones de la linfa. Inicialmente se deposita en el hígado y en tejido graso. Posteriormente será convertida a la forma activa.^{16,18}
- Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), el calcio está indicado para el tratamiento de la intoxicación por plomo, pero se refiere al uso de gluconato de calcio para aplicación endovenosa como coadyuvante en el cólico abdominal producto de la intoxicación aguda. No existe información sobre la seguridad del uso de calcio en gestantes ni en el periodo de lactancia.¹⁸
- Fosfato Tricálcico 6500,0mg/Colecalciferol 666,6UI es una especialidad farmacéutica no considerada en la 15ª lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
- En el Perú, a Agosto del 2007, la especialidad farmacéutica: Fosfato Tricálcico 6500,0mg/Colecalciferol 666,6UI suspensión para administración oral cuenta con un (1) registro sanitario vigente.¹⁹

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la eficacia de la combinación a dosis fija de Fosfato Tricálcico 6500,0mg / Colecalciferol 666,6 UI suspensión.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

- En relación al papel que cumple la dieta en la intoxicación con plomo, Woolf²⁰ afirma que los niños con dietas deficientes en hierro, calcio, vitamina C o zinc son más susceptibles a sufrir daño a partir de fuentes ambientales de plomo. En algunos estudios niños pre-escolares que presentaron mayor consumo diario de hierro tuvieron a la vez menores niveles sanguíneos de plomo. Para el calcio, señala que éste compite con el plomo por los sistemas enzimáticos y entonces podría inhibirse su absorción y biodisponibilidad.
- Estudios en animales han mostrado que se retiene más plomo en presencia de dietas pobres en calcio, sugiriendo la posibilidad que niveles bajos de calcio en la dieta afectarían el nivel de plomo sérico en humanos.²¹ Además, estudios en absorción de plomo marcado llevados a cabo en adultos demostraron menor absorción de plomo cuando se administraba junto con calcio.²¹ En estudios sobre el balance metabólico en niños, la ingesta de calcio se asoció en forma inversa con la retención de plomo. Sin embargo, como señalan sus respectivos autores, la ingesta de calcio se relaciona estrechamente con el consumo de fósforo y otros nutrientes que no se midieron, componentes propios de la leche y fórmulas, por lo que sería difícil atribuir solamente al calcio el mencionado efecto.²¹
- Según la investigación de Sargent et al,²² "Ensayo randomizado sobre el uso de glicerofosfato de calcio como suplemento en la fórmula para prevenir la absorción de plomo", las concentraciones sanguíneas de plomo en los dos grupos de niños (control y placebo), no presentaron diferencias significativas ni al momento del inicio del estudio, ni a los 4 ni a los 9 meses de haber recibido fórmula sola o con suplemento de glicerofosfato de calcio. Su investigación randomizada y doble ciego se llevó a cabo con 103 niños entre 3 y 6 años de edad.
- Para el 2002, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC),²¹ en sus recomendaciones sobre el manejo de niños con niveles elevados de plomo, acota que no se encuentra evidencia clínica para aseverar que los suplementos con calcio en niños con niveles elevados de plomo en sangre presente beneficio clínico, por lo que concluyen que su uso, como suplemento, no es recomendable. Asimismo, refiere que los resultados de estudios llevados a cabo en niños, adulto y animales, refuerzan la importancia de la ingesta adecuada de calcio, básicamente a partir de la dieta diaria.
- Posteriormente, para el 2004, se publica la investigación realizada por Markowitz et al,²³ "Ensayo randomizado sobre suplementos de calcio en niños con intoxicación por plomo" en la que se concluye que no se debe prescribir en forma rutinaria suplementos de calcio en niños con niveles leve a moderado de plomo en sangre siempre que la ingesta dietética diaria de calcio sea la suficiente.
- La investigación referida se llevó a cabo en 67 niños, entre 1 y 6 años de edad, con niveles de plomo en sangre entre 10 a 44µg/dl. A través del diseño utilizado (prospectivo, randomizado, doble ciego, placebo-control) se le administró a un grupo glubionato de calcio, y al otro placebo, durante 3 meses más un seguimiento posterior de 3 meses más. En ningún punto del curso de la comparación se encontraron diferencias significativas que indiquen que el uso del suplemento dietético benefició más que el placebo. A la fecha, Agosto 2007, es la investigación más reciente realizada en relación al uso puntual de suplementos de calcio en niños con niveles sanguíneos elevados de plomo.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la seguridad de la combinación a dosis fija de Fosfato Tricálcico 6500,0mg / Colecalciferol 666,6 UI suspensión.
- La combinación calcio/vitamina D no debería ser usado en pacientes que presentan hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula. Tampoco sería recomendable usarse en pacientes con hipercalcemia o hipervitaminosis D, ya que mayor hipercalcemia puede llevar a la calcificación de tejidos blandos.¹⁸
- Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad renal a fin de evitar elevación en el nivel de productos derivados con fosfato y llegar a la calcinosis. Calcio/vitamina D está contraindicado en pacientes con nefrolitiasis e hipercalciuria. En pacientes con úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, íleo, constipación o disminución en la motilidad gástrica la administración de calcio/vitamina D puede producir mayor secreción gástrica así como rebote de ácido clorhídrico.¹⁸
- También se debe tener precaución en los casos de enfermedad cardíaca o en aquellos pacientes que reciben digoxina, ya que la hipercalcemia podría llevar a arritmias cardíacas. En pacientes con sarcoidosis y enfermedades granulomatosas se puede potenciar los efectos de la vitamina D sobre el calcio.¹⁸
- No se ha encontrado que la administración de calcio durante el embarazo produzca daños teratogénicos. Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) la vitamina D es clasificada con riesgo C para el embarazo.²⁴ El uso de calcio durante el periodo de lactancia sería aparentemente seguro.
- En la investigación de Sargent et al,²² "Ensayo randomizado sobre el uso de glicerofosfato de calcio como suplemento en la fórmula para prevenir la absorción de plomo" se reporta que diez niños, entre grupo control y placebo, presentaron niveles superiores a lo normal de la relación calcio/creatinina en orina. Ninguno de ellos presentó hematuria.
- En la publicación de Markowitz et al,²³ "Ensayo randomizado sobre suplementos de calcio en niños con intoxicación por plomo", no se reportaron eventos adversos serios. Reclamos por dolor abdominal fueron infrecuentes y se presentaron en ambos grupos, el control y el placebo. Ninguno de los niños participantes presentó hematuria.

COSTOS

- Según la propuesta solicitada se obtiene el siguiente análisis de costos:

Medicamento	Costo/frasco
Fosfato Tricálcico + Colecalciferol 6500,0mg/666,6 UI (Suspensión) (150mL)	*S.I.

* Sin información. No se consigna el dato en la solicitud.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

Tratamiento	Dosis diaria	Costo diario	Duración del tratamiento	Fascos necesarios	Costo total del tratamiento
Fosfato Tricálcico + Colecalciferol 6500,0mg/666,6 UI Suspensión	15 mL _(a)	S/.1,50 _(a)	10 días _(a)	1	S/.15,00 _(a)

(a) Dato extraído de la solicitud de evaluación

- Asumiendo que la dosificación es 3 veces por día, se utilizarían 150mL para el tratamiento de 10 días. En vista que la presentación del medicamento se da en frascos de 150mL sólo se necesitaría un frasco para completar el tratamiento y el costo total del tratamiento sería de quince nuevos soles.
- Ahora bien, no se cuenta con evidencia científica para sustentar que el tratamiento con Tricálcico 6500,0mg / Colecalciferol 666,6 UI (suspensión) abarque sólo 10 días. Si tomamos en consideración otras patologías de curso crónico como anemia ferropénica por ejemplo, se verá que el tratamiento recomendado se sugiere por más de 2 meses.²⁵ En tal sentido, si se realiza una comparación con el uso de calcio como suplemento dietético, para el tratamiento de intoxicación por plomo, se necesitarían 3 frascos al mes, lo que sumaría un costo mensual de cuarenta y cinco nuevos soles.
- Según la publicación de Ramirez,⁴ para que un trabajador pueda regresar a su labor habitual debe esperar que el nivel sérico de plomo baje a 40µg/dl o más; lo cual en la práctica puede requerir meses o incluso años ya que el plomo de la carga corporal atesorado en los huesos toma mucho tiempo para liberarse. Aunque no se ha demostrado que el suplemento de calcio sea efectivo en el tratamiento de los efectos por la intoxicación por plomo, de iniciarse su administración, debería tomarse mientras demore la disminución progresiva del plomo en sangre.

II. CONCLUSIONES

- El plomo es un metal gris, blando y maleable que se obtiene por fundición ó refinamiento de las minas ó secundariamente por el reciclamiento de los materiales de deshecho que contengan plomo. Puede ser inhalado y absorbido a través del sistema respiratorio ó ingerido y absorbido por el tracto gastrointestinal; la absorción percutánea del plomo inorgánico es mínima, pero el plomo orgánico se absorbe ventajosamente por está vía.
- La toxicidad crónica es más frecuente que la aguda y se manifiesta con compromiso multisistémico: hematopoyético, nervioso, gastrointestinal, riñón y sistema reproductor. Aunque el valor referencial considerado para intoxicación por plomo en niños es mayor a 10 µg/dl, se ha reportado deterioro intelectual en niños con valores menores a los planteados.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Las medidas generales y preventivas para el manejo de la intoxicación por plomo se basa en 3 componentes: i) Eliminación y/o control de la exposición ambiental (fuente): considerado el aspecto más importante del tratamiento ii) Educación sanitaria y comunicación de riesgos: modificación de los hábitos que conllevaron riesgos de contaminación en niños, higiene personal y de la vivienda. iii) Recomendar mejoras del estado nutricional.
- La concentración plasmática de calcio es, en promedio, de unos 9.4 mg/dL, y varía normalmente entre 9 y 10 mg/dL El nivel de calcio plasmático está regulado entre límites muy estrechos, principalmente por la parathormona. El 50% del calcio plasmático está ionizado y difunde a través de la membrana capilar. Es éste el responsable de la mayor parte de las funciones del calcio en el organismo, incluido el efecto del calcio sobre el corazón, el sistema nervioso y la formación de hueso.
- La vitamina D ejerce un potente efecto que sirve para aumentar la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como la reabsorción de hueso. Sin embargo, la vitamina D en sí misma no es la sustancia activa que provoca estos efectos; debe convertirse, mediante reacciones sucesivas en el hígado y en el riñón, en el producto final activo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol.
- La combinación de suplementos dietéticos Fosfato Tricálcico 6500,0mg / Colecalciferol 666,6 UI (suspensión) no presenta indicación para el tratamiento por intoxicación por plomo según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).
- La combinación suplementos dietéticos Fosfato Tricálcico 6500,0mg/Colecalciferol 666,6 UI (suspensión) no se encuentra considerada en la 15ª lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente. En el Perú, a Agosto del 2007, esta combinación cuenta con un (1) registro sanitario vigente como especialidad farmacéutica.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que la combinación de suplementos dietéticos Fosfato Tricálcico 6500,0mg / Colecalciferol 666,6 UI (suspensión) sea eficaz y segura para el tratamiento de la intoxicación por plomo.
- Para el análisis de costos, no se cuenta con evidencia científica para sustentar que el tratamiento con Tricálcico 6500,0mg/Colecalciferol 666,6 UI (suspensión) abarque sólo 10 días. Ya que la intoxicación con plomo lleva un curso crónico, el tratamiento con suplemento de calcio podría demandar un tiempo prolongado, lo cual demandaría aproximadamente cuarenta y cinco nuevos soles por un mes de tratamiento.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Fosfato Tricálcico 6500,0mg/Colecalciferol 666,6 UI suspensión, administración oral, **no se encuentra justificada** para ser utilizada en el tratamiento relacionado con el desarrollo y crecimiento de niños expuestos a plomo.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. Ramírez A. El cuadro clínico de la intoxicación ocupacional por plomo. An Fac Med Lima 2005;66(1):57-70
5. Goodman & Gilman`s Pharmacology. XV Toxicology. Chapter 65: Heavy metal antagonists. McGraw-Hill Ed. 11th Edition. 2006.
6. Poisoning & Drug Overdose. Lead. McGraw-Hill Ed Fifth edition. 2007
7. Valdivia M. Intoxicación por plomo. Rev Soc Per Med Inter 2005;18(1):22-27.
8. Resolución Ministerial 511-2007. Ministerio de Salud. Guía técnica: Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con intoxicación por plomo.
9. Occupational Safety & Health Administration. <http://www.osha.gov>.
10. Gordon JN, Taylor A, Bennett PN. Lead poisoning: case studies. Br J Clin Pharmacol. 2002 May;53(5):451-8.
11. Falk H. International environmental health for the pediatrician: case study of lead poisoning. Pediatrics. 2003 Jul;112(1 Pt 2):259-64. Review.
12. Vega et al. Intoxicación plúmbica crónica y alteraciones del crecimiento y desarrollo cognitivo-emocional en niños. An Fac Med Lima 2003;64(2):94-100
13. Iglesias S, Gonzales M. Situación de la Contaminación Atmosférica en Lima Metropolitana y Callao. Rev Inst investig Fac minas metal cien geogr 2001;4(7) ene/jun.
14. Ministerio de Salud Perú - DIGESA. Estudio de plomo en sangre en una población seleccionada de la Oroya. Noviembre 1999.
15. Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology. Chapter 69: Metabolism of calcium. Eleventh edition. Elsevier Saunders Ed.
16. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Access Medicine.
17. Lange Physiology. Section IV. Endocrinology, Metabolism & Reproductive Function. Chapter 21: Hormonal Control of Calcium Metabolism & the Physiology of the Bone. McGraw-Hill Ed. 2007 Access Medicine.
18. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
19. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
20. Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. Pediatr Clin North Am. 2007 Apr;54(2):271-94, viii. Review.
21. Sargent J. Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Chapter 4: Nutritional Assessment and Interventions. Center for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. March 2002



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

22. Sargent JD, Dalton MA, O'Connor GT, Olmstead EM, Klein RZ. Randomized trial of calcium glycerophosphate-supplemented infant formula to prevent lead absorption. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jun;69(6):1224-30.
23. Markowitz ME, Sinnott M, Rosen JF. A randomized trial of calcium supplementation for childhood lead poisoning. *Pediatrics.* 2004 Jan;113(1 Pt 1):e34-9.
24. Poisoning & Drug Overdose. Calcium. McGraw-Hill Ed Fifth edition. 2007
25. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 16ª edición. Parte V. Capítulo 90: Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas.
26. Rogan WJ, Ware JH. Exposure to lead in children--how low is low enough? *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1515-6.
27. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev.* 2006 Mar;11(1):2-22. Review.
28. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4 Suppl):1016-22. Review.
29. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics.* 2005 Oct;116(4):1036-46.

Lima, 08 de Agosto del 2007

ICG/PCJ/pcj