

Trabajo Original

Toxicología Analítica

Niveles de plomo y mercurio en personas que ingieren productos naturales como tratamiento médico en la ciudad de Mérida, Venezuela.

José Rafael Luna^{1✉}, Kriscia Marquez², Parada Vanessa, María Luisa Di Bernardo³

^{1✉} Dr. en Bioanálisis. Grupo de Investigación en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos (GITAEF). Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Urbanización Campo de Oro, Calle Principal, Edificio Carlos Edmundo Sala. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Apartado postal 5101. mail: lunajr@ula.ve.

² Licenciada en Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

³ Dr. en Química Analítica de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Resumen

Las fuentes usuales de metales pesados tóxicos como el plomo (Pb) y el mercurio (Hg) en la población en general provienen del agua, los alimentos del mar y el medio ambiente. Sin embargo, hoy en día el uso de productos naturales con fines terapéuticos ha originado otra fuente de exposición a estos metales, principalmente debido al incremento en el mercado de medicamentos como terapia alternativa para diferentes enfermedades. Ciertamente, en el Reino Unido, Estados Unidos, Malasia y Pakistán los medicamentos a base de hierbas se han considerado como la principal causa de intoxicación con metales pesados, después de la exposición ocupacional. Por esa razón, en este trabajo se presenta un estudio piloto para establecer la asociación entre la ingestión de productos naturales como tratamiento médico y los niveles de metales pesados en orina, en particular Pb y Hg. El análisis de las muestras de la población en estudio mostró niveles de Pb y Hg dentro de los permisibles en humanos. Aunque los resultados no avalaron la hipótesis propuesta se concluyó que es pertinente realizar un estudio más amplio sobre el tema con la finalidad de obtener información de una variedad más amplia de productos naturales y en una población más diversa.

Palabras clave: hierbas medicinales, plantas medicinales, plomo, mercurio, orina.

Summary

Lead and mercury levels in people treated with natural products as medical treatment in the city of Merida, Venezuela.

The usual sources of heavy metals such as Lead (Pb) and mercury (Hg) in the general population derive from water, seafood and environmental. However, nowadays the use of natural products for therapeutic purposes have resulted in other source of exposure to these metals, mainly because these products have had a steady increase in the market of drugs, as an alternative therapy for various diseases. In fact, in United Kingdom, United States, Malaysia and Pakistan, herbal medicines have been regarded as the leading cause of heavy metal poisoning, behind that occurring due to occupational exposure. For that reason, in this work, a pilot study was carried out to establish the association between intake of natural products as medical treatment and the levels of heavy metals in urine, in particular lead and mercury. The analysis of samples coming from the studied people showed levels of Pb and Hg within those permissible in humans. Although the results did not support the proposed hypothesis, it was concluded that is pertinent to perform a larger study on the topic with the purpose of obtaining information from a wider variety of natural products and in a more diverse population.

Key words: herbal medicines, medicinal plants, lead, mercury, urine.

Introducción

Los metales pesados tóxicos como el plomo (Pb) y el mercurio (Hg) se han convertido en un tema actual tanto en el campo ambiental como en salud pública. Los daños que causan son tan severos y en ocasiones tan ausentes de síntomas, que las autoridades ambientales y de salud de todo el mundo ponen mucha atención en minimizar la exposición de la población a estos elementos tóxicos. En la actualidad la exposición a elementos metálicos se produce de forma específica en la actividad laboral, además la población general entra en contacto con ellos a través del agua, los alimentos y el ambiente, donde su presencia se ha incrementado por la intervención de la actividad industrial humana sobre los ciclos hidrogeológicos (1). Aunque la presencia de elementos metálicos en el agua y en los alimentos es imprescindible en el caso de muchos de ellos, mencionados como metales esenciales, resulta tóxica cuando la concentración excede determinados límites o cuando se trata de alguno de los elementos más peligrosos, como el Pb y Hg (2-3).

El Pb y el Hg, una vez emitidos al medio ambiente pueden permanecer en el mismo durante cientos de años. Además, cuando son incorporados a los seres vivos, no son ni química ni biológicamente degradables y su concentración aumenta a medida que son ingeridos por otros, es decir, existe un proceso de acumulación en las cadenas tróficas, por lo que la ingesta de plantas o animales contaminados puede originar síntomas de intoxicación (1,3). Toxicológicamente estos metales, se comportan y originan manifestaciones clínicas características que contribuyen al diagnóstico de los individuos expuestos (4).

En cuanto a su análisis, dependiendo del tiempo de retención en cada tejido, los resultados de las determinaciones únicas de Pb y Hg, pueden reflejar una exposición reciente o una exposición prolongada o antigua. Los tejidos más accesibles para medir una exposición o una dosis son la sangre, la orina o el pelo. La concentración en la sangre y en la orina suelen evidenciar una exposición reciente y es la que mejor se relaciona con los efectos agudos, Tabla I (4-5).

Aunque las fuentes del Pb y Hg provienen de pescados y otros alimentos, el uso de productos naturales como terapia alternativa se ha considerado como la principal causa, después de la exposición ocupacional, de intoxicación por plomo en el Reino Unido, en los Estados Unidos así como en ciertas regiones de Asia (6-11).

Actualmente en el mercado de los medicamentos existe un creciente uso de los productos naturales como terapia alternativa para diversas enfermedades. Algunas de las razones que originan la preferencia de medicamentos a base de plantas medicinales pueden ser las siguientes: los efectos secundarios del producto sintético, el uso incorrecto y abusivo de los mismos, además de la publicidad en la cual presentan a los medicamentos naturales como seguros y por lo tanto sin efectos adversos, es decir no perjudiciales. Aunque, los efectos tóxicos de los productos naturales, pueden surgir de la identificación errónea de los componentes herbáceos con acción farmacológica, sustitución de una hierba por otra, recolección en el momento inadecuado, adulteración, como contaminante ambiental, entre otros. También, como en el caso de los metales pesados puede surgir por contaminación del producto o por que el metal es parte de su formulación (12-14). Estudios realizados en los Estados Unidos y la India muestran la presencia de cadmio, plomo y níquel en productos naturales (6,15). En Malasia, determinaciones de plomo en preparaciones a base de hierbas reportaron concentraciones de plomo por encima de lo establecido por la OMS (16) de 10 mg Kg^{-1} en un 8% de los productos analizados (9), incluso se encontraron niveles de protoporfirina elevados, hasta 10 veces por encima de lo normal debido al consumo de remedios naturales, así como también trazas de mercurio en el remedio ingerido (10).

La prescripción de remedios naturales en la medicina tradicional, ha originado en los Estados Unidos el reporte de 12 casos de intoxicación por plomo durante los años 2000-2003 y que fueron reportados por los Centros para el control y prevención de enfermedades (en inglés: Center for Disease Control and Prevention), así como la intoxicación de un niño con un caso severo de intoxicación por metales debido al tratamiento con medicina natural (17-18). En la India, también se ha reportado la intoxicación por Pb debido a la ingestión de remedios herbáceos (19). En Latinoamérica,

específicamente en Brasil, la determinación de plomo, mercurio y cadmio en hierbas medicinales no reporta concentraciones que pudieran ser tomadas en cuenta como causa de peligro a la salud, lo que puede sugerir que la medicina natural no aportaría metales pesados en niveles elevados en las personas bajo tratamiento con estos productos (20), de igual manera en Venezuela se encontraron valores de Hg y Pb por debajo de lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en muestras de productos naturales con fines terapéuticos (21). Conforme a los antecedentes planteados, en este trabajo, se realiza un estudio piloto con la finalidad de determinar si pacientes que utilizan productos naturales con fines terapéuticos poseen valores de Hg y Pb superiores a los límites máximos permisibles.

Materiales y Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Municipio Libertador de la Ciudad de Mérida, Estado Mérida, Región Occidental de Venezuela. Las personas estudiadas fueron las siguientes: Individuos de ambos géneros (casos) que estuvieran ingiriendo productos naturales con fines de tratamiento médico. Familiares mayores de 18 años (no casos) que vivan en el mismo hogar de aquellas personas que participaron en el estudio y que no estuvieran ingiriendo productos naturales. Se cumplieron rigurosamente las normas bioéticas para este tipo de estudio.

Reactivos

Agua redestilada y desionizada con resistividad $\geq 18 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}^{-1}$ (mili Q). Ácido nítrico 65%, ultrapuro, Riedel-de Haën, Alemania. Peróxido de hidrógeno 35%, ultrapuro, Riedel-de Haën, Alemania. Soluciones estándar de Pb y Hg, preparadas al momento de los ensayos.

Equipos

Para los análisis de Hg fue utilizado un Espectrofotómetro de absorción atómica con generador de hidruro a vapor frío. Marca: VARIAN, modelo 1475. Alemania. Para el análisis de Pb se utilizó un Espectrofotómetro de absorción atómica con Atomización Electrotérmica. Marca: Perkin Elmer. Corrector de fondo ZEEMAN, modelo 2200. Alemania.

Muestra

Como muestra biológica se utilizó la orina, la misma se colecto en frascos de polietileno de 2 litros, lavados con HNO₃ al 20 % y luego enjuagados con agua destilada, y se le adiciono 0,5 mL de HNO₃ al 65%, se almaceno en nevera a 4°C. Luego de homogenizar se transfirió una alícuota de 40 mL a un envase para la determinación del metal. Además se cuantificaron los niveles de creatinina en orina, con el objeto de relacionar los niveles de metales pesados por gramo de creatinina según la siguiente formula (22):

$$\mu\text{g metal/g creatinina} = \frac{\mu\text{g metal/L orina}}{\text{g creatinina/L orina}}$$

De los productos naturales (formulaciones comerciales), se analizaron 0,250 g y fueron sometidas a digestión para liberar los metales presentes en la misma y llevarlos a un estado de oxidación que permita su posterior análisis (23).

Resultados y Discusión

En la Tabla II, se indican los casos y no casos que fueron evaluados en este estudio piloto, en donde los casos de individuos valorados fueron siete del género femenino y tres del género masculino con edades inferiores a los cincuenta años, de igual manera los individuos tomados como no casos fueron siete del género femenino y tres del género masculino con edades inferiores a los cincuenta años.

En cuanto a los productos naturales, son una mezcla de distintas hierbas y en algunos casos combinados con vitamina K y compuestos químicos definidos tales como el picolinato de cromo. La presentación es fundamentalmente como capsulas cuyas dosis

en gramos por semana, se calculan tomando en cuenta la máxima dosis diaria multiplicada por siete días. Así mismo, se observa el variado uso terapéutico de estos productos tales como la hipertensión, el hiperinsulinismo y como oxigenante cerebral.

En la Tabla III, se muestran las concentraciones de plomo y mercurio en los productos naturales ingeridos, los resultados se expresan en mg Kg^{-1} en relación al peso en seco del producto. En el caso del mercurio, aunque existen reportes en muestras de plantas secas y cuya concentración alcanzan niveles de 3,19 y 5,36 mg Kg^{-1} (24), la más alta concentración de este metal encontrada en este estudio fue de $0,112 \pm 0,006 \text{ mg Kg}^{-1}$ para mercurio total, en la muestra numero 6, sin embargo en ninguno de los productos analizados se encuentran niveles por encima de 0,2 mg Kg^{-1} que es lo recomendado en países como Canadá (25-27).

En cuanto al plomo, los niveles no sobrepasan de $1,755 \pm 0,087 \text{ mg Kg}^{-1}$ para la muestra 1, siendo estos valores inferiores a lo recomendado por la OMS cuyo máximo valor es de 10 mg Kg^{-1} en productos naturales a base de hierbas (16). Estos resultados se asemejan a los encontrados por Álvarez y col., 2008 en Venezuela (21) en donde las máximas concentraciones de Hg y Pb hallados en muestras de productos naturales a base de hierbas fueron de 0,204 y 2,056 mg Kg^{-1} respectivamente (25-26).

Por otra parte, cuando se calcula la ingesta del metal tolerable semanal y provisional por semana, sugerida por la OMS y la Organización Mundial para la Agricultura y la Alimentación (8-9), se obtiene que son muy inferiores a los valores máximos aceptados de 300 μg de Hg y 1500 μg de Pb por persona, similar a lo encontrado por Álvarez y col, 2008 (21).

Por último, en la Tabla IV, se observan los niveles de Pb y Hg por gramo de creatinina en orina de 24 horas. Esta relación permite valorar la función renal de un individuo en caso de intoxicación por Pb y Hg, generadores de daños a nivel renal, al obtener un índice de depuración del riñón, lo que permite comparar resultados en muestras colectadas en momentos diferentes. En esta tabla, los valores observados no son superiores a los valores permisibles reportados en la Tabla I, lo que sin duda se correlaciona con las concentraciones ingeridas según la ingesta de metal tolerable por

semana, y la ausencia de signos y síntomas de intoxicación; lo que pudiera sugerir, en los casos estudiados, de manera similar a lo reportado en el trabajo de Caldas y Machado, 2004 (20), que la ingestión de estos productos naturales no originan niveles elevados de Pb y Hg.

Conclusiones

Se puede concluir que la determinación de Pb y Hg llevada a cabo en la población analizada (casos) dio resultados por debajo de los niveles permisibles en humanos, por lo que la ingestión de los mismos en los casos estudiados no reviste peligro para la salud en relación a estos metales. Sin embargo, es pertinente realizar un estudio más amplio sobre el tema con la finalidad de obtener información de una variedad de productos naturales en una diversidad de individuos.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, por el financiamiento aportado bajo el proyecto No FA-368-06-07-C.

Tabla I. Niveles permisibles de Pb y Hg en humanos

Niveles	Mercurio	Plomo
Sangre	Mercurio Orgánico en sangre: 100 µg mL ⁻¹ (28)	< 10 µg dL ⁻¹ (29)
	Mercurio Total: 20 µg dL ⁻¹ (29), 3-4 µg dL ⁻¹ (2), <1 µg dL ⁻¹ (30)	< 25 µg dL ⁻¹ (32)
Orina	Mercurio Inorgánico: 50 µg g ⁻¹ de creatinina. (28)	< 50 µg g ⁻¹ de creatinina (32)
	Mercurio Total: 10 µg dL ⁻¹ (29), < 5 µg dL ⁻¹ (31)	

Tabla II. Datos de los pacientes considerados casos y no casos

Paciente	Genero	Edad	Producto natural
Casos			
10	7F 3M	17-46	Con ingestión de producto natural
No Casos			
10	7F 3M	24-50	Sin ingesta de productos naturales

Tabla III. Cuantificación de Pb y Hg en las muestras de productos naturales

Muestra N°	Plomo (Pb) □ ± ds (mg Kg⁻¹)	Mercurio (Hg) □ ± ds (mg Kg⁻¹)
1	1.755 ± 0.087	<LOD
2	0.539 ± 0.026	0.071 ± 0.004
3	0.667 ± 0.033	0.059 ± 0.003
4	<LOD	<LOD
5	0.612 ± 0.031	<LOD
6	0.365 ± 0.018	0.112 ± 0.006
7	<LOD	<LOD
8	0.823 ± 0.041	0.092 ± 0.005
9	1.008 ± 0.051	<LOD
10	0.700 ± 0.035	<LOD

<LOD: por debajo del límite de detección:
Pb= 0,240 ± 0,010 µg L⁻¹; Hg=0,43 ± 0,02 µg L⁻¹.

Tabla IV. Niveles de Pb y Hg por gramo de creatinina

	Plomo µg g⁻¹ creatinina	Mercurio µg g⁻¹ creatinina
Casos	□ ± ds (n=3)	□ ± ds(n=3)
1	0.2892 ± 0.0120	0.5181 ± 0.0241
2	0.2667 ± 0.0111	0.4778 ± 0.0222
3	0.1356 ± 0.0056	0.2429 ± 0.0113
4	0.0882 ± 0.0037	0.1581 ± 0.0074
5	0.1371 ± 0.0057	0.2457 ± 0.0114
6	0.2000 ± 0.0083	0.3583 ± 0.0167
7	0.1404 ± 0.0058	0.2515 ± 0.0117
8	0.8571 ± 0.0357	3.0357 ± 0.1429
9	0.5217 ± 0.0217	1.2826 ± 0.0652
10	0.2697 ± 0.0112	0.4831 ± 0.0225
no casos	□ ± ds(n=3)	□ ± ds(n=3)
1	0.1905 ± 0.0079	0.3413 ± 0.0159
2	0.1297 ± 0.0054	0.3892 ± 0.0216
3	0.1250 ± 0.0052	0.2240 ± 0.0104
4	0.1244 ± 0.0052	0.4404 ± 0.0207
5	0.1333 ± 0.0056	0.2389 ± 0.0111
6	0.3333 ± 0.0139	0.5972 ± 0.0278
7	0.0882 ± 0.0037	0.1581 ± 0.0074
8	0.3158 ± 0.0132	0.5658 ± 0.0263
9	0.1148 ± 0.0048	0.2057 ± 0.0096
10	0.1509 ± 0.0063	0.2704 ± 0.0126

Referencias Bibliográficas

1. Albert, Lilia. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Curso Básico de Toxicología Ambiental. Segunda Edición. México: UTEHA, Noriega Editores; 2002.
2. Kurland L, Faro S, Siedler H. Minamata Disease. The Outbreak of a Neurologic Disorder in Minamata, Japan, and Its Relationship to the Ingestion of Seafood Contaminated by Mercury Compounds. *World Neurol* 1960; 1: 370-395.
3. Arévalo E, Burguera J, Burguera M, Palacios E. El plomo en el organismo de mamíferos. *Revista de la Sociedad Venezolana de Química* 1992; 15 (1): 3-9.
4. Ellenhorn M, Barceloux D. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier; 1988.
5. Klaassen C, Watkins III J, Casarett L, Doull J. Fundamentos de la Toxicología. McGraw-Hill Interamericana. Primera edición en español. España. 2005.
6. Dwivedi SK, Dey S. Medicinal herbs: a potential source of toxic metal exposure for man and animals India. *Arch. Environ Health*. 2002; 57(3): 229-31.
7. Moore C, Adler R. Herbal vitamins: lead toxicity and developmental delay. *Pediatrics* 2000; 106: 600-2.
8. Prpic D, Pizent A, Jurasovic J, Pongracic J, Restek N. Lead poisoning associated with the use of ayurvedic metal-mineral tonics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 417-23.
9. Ang HH, Lee EL, Matsumoto K. Analysis of lead content in herbal preparations in Malaysia. *Hum Exp Toxicol*. 2003; 22(8): 445-51.
10. Bayly GR, Braithwaite RA, Sheehan TM, Dyer NH, Grimley C, Ferrer RE. Lead poisoning from Asian traditional remedies in the West Midlands-report of a series of five cases. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(1): 24-8.
11. Vasikaran SD. Lead poisoning due to traditional herbal preparations. *Med J Aust*. 1993; 158(4): 292.
12. Tema de Interés. Remedios a base de hierbas y bioquímica clínica. *Acta Bioquímica Latinoamericana*. 2003; 37(4): 445-60.

- 13.** Lynch E, Braithwaite R. A review of the clinical and toxicological aspects of 'traditional' (herbal) medicines adulterated with heavy metals. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4(4): 769-78.
- 14.** Bogusz M, al Tufail M, Hassan H. How natural are 'natural herbal remedies'? A Saudi perspective. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002; 21(4): 219-29.
- 15.** Khan IA, Allgood J, Walter LA, Abourashed EA, Schlenk D, Benson WH. Determination of heavy metals and pesticides in ginseng products. *J AOAC Int.* 2001; 84: 936-9.
- 16.** World Health Organization. Quality control methods for medicinal plant materials. Working document QAS/05.131/Rev.1 September 2005.
- 17.** CDC. Lead poisoning associated with Ayurvedic medication. Five States, 2000-2003. *MMWR* 2004; 53(26): 582-4.
- 18.** Steenkamp V, Stewart MJ, Curowska E, Zuckerman M. A severe case of multiple metals poisoning in a child treated with a traditional medicine. *Forensic Sci Int.* 2002; 128(3): 123-6.
- 19.** Roche A, Florkowski C, Walmsley T. Lead poisoning due to ingestion of Indian herbal remedies. *N Z Med J.* 118(1219): U1587.
- 20.** Caldas ED, Machado LL. Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42(4):599-603.
- 21.** Luna JR, Di Bernardo ML, Álvarez A, et al. Determinación de metales pesados en productos naturales que se expenden en la ciudad de Mérida. *Revista de Toxicología en Línea.* 2008; 15: 35-46.
- 22.** Harvey, B., Elkins, et al., Concentration adjustments in urinalysis. *Am. Ind. Assoc. J.* 1974, (35) 559565.
- 23.** Luna JR, Di Bernardo ML, Valdivieso A, Quintero T, Hamdan M, Ovalles J. Digestión de productos fitoterapéuticos, asistido por microondas, para el análisis espectrofotométrico de plomo. *Revista de Toxicología en Línea.* 2010; 32: 20-32.
- 24.** Steenkamp V, Arb M, Stewart MJ. Metal concentrations in plants and urine from patients treated with traditional remedies. *Forensic Sci Int.* 2000; 114: 89-95.

25. Lilia A. Curso Básico de Toxicología Ambiental. México D.F. 2002; Pág 132.
26. Lu F. Toxicología Básica. México D.F. 1992; Pág. 195-97.
27. Repetto M. Toxicología Fundamental. Tercera Edición. Madrid, España; Pág. 169-76.
28. Organización Panamericana de la Salud. Protocolo para el manejo del paciente intoxicado. PATOX. Washington, D.C. 2001.
29. Hayes W, Laws E. Handbook of pesticide toxicology. Vol 2. Academic Press, Inc. 1991.
30. Ferrer A, Cabral R. Collective poisoning by pesticides: mechanism of production-mechanism of prevention. Rev Environ Toxicol. 1993; 5: 161-201.
31. Goodman, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. México: McGraw-Hill; 1996. Vol. II.
32. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Enero 2001 (citado noviembre de 2010) Disponible en la World Wide Web: <http://www.mtas.es/insht/EncOIT/pdf/tomo1/27.pdf>.

Recibido: 21/08/11

Aceptado: 16/09/11