UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

Tesis

METALES PESADOS EN HOJAS DE *Myrciaria dubia (*Kunth) Mc. Vaugh.“ Camu camu” y *Cajanus cajan* (L) Huth.“ Puspo poroto”, QUE SE EXPENDEN EN EL CENTRO HERBOLARIO “Pasaje Paquito” DE LA CIUDAD DE IQUITOS

Para optar el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO

Presentado por:

Bach. JULIO ENRIQUE PANDURO PAREDES

Bach. BIANCA VANESSA FIORELLA SORIA BARDALES

Asesor (es):

Q.F. FRIDA ENRIQUETA SOSA AMAY, Mgr.

Q.F. LUIS ALBERTO VÍLCHEZ ALCALÁ, Mgr.

IQUITOS- PERU

2015

JURADO CALIFICADOR

……..

Q.F. BRENDA SORAYA URDAY RUIZ

PRESIDENTE

……..

Q.F. Wilfredo Oswaldo Gutiérrez Alvarado

MIEMBRO

……..

Ing. Cleto Jara Herrera

MIEMBRO

……..

Q.F. Frida Enriqueta Sosa Amay

ASESOR

……..

Q.F. Luis Alberto Vilchez Alcalá

Co ASESOR

DEDICATORIA

A **Dios Padre** porque de Él es nuestras vidas y todo conocimiento proviene de Él. A Jesús quién con su infinito amor sostiene nuestras vidas y al Espíritu Santo que nos da el entendimiento y la sabiduría.

A mis padres **Jorge y Doris** porque su esfuerzo no fue vano y su existencia es una enseñanza de vida para mí. A mis hermanos; Jorginho, Andrea, Jorge, Claudia, Julio y Marcelo quienes siguen mis pasos

A mis padres **William y Diocelina** porque su esfuerzo no fue vano y su existencia es una enseñanza de vida para mí. A mis hermanos William y José con quienes comparto mis éxitos y fracasos.

AGRADECIMIENTOS

A todos nuestros compañeros que de alguna u otra manera colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

A la Ing. Gladys Cárdenas de Reátegui por facilitar la realización de la presente investigación

A mis asesores Frida Enriqueta Sosa Amay y Luis Alberto Vílchez Alcalá y jurados por ayudarme en este proceso de profesionalización, afianzando nuestras capacidades en la generación de nuevo conocimiento.

A los docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por sus enseñanzas y entrega en nuestra formación universitaria.

INDICE

	Pag
DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTO	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCION	9
OBJETIVOS……..	11
- OBJETIVOS GENERALES ……...	11
- OBJETIVOS ESPECIFICOS……..	11
CAPITULO I	
1.1. MARCO REFERENCIAL……...	12
1.1.1 ANTECEDENTES……...	12
1.2. MARCO CONCEPTUAL……..	14
1.2.1 ***Myciaria dubia***…….	14
1.2.2 ***Cajanus cajan***…….	17
1.2.3 Bioelementos……	20
1.2.4 Metales pesados…….	20
1.2.5 Metales considerados en el presente estudio……	24
1.2.6 Dinamica de los metales en las matrices ambientales……	26
1.2.7 Plantas Medicinales …….	27
1.2.8 Control de Calidad……	30
1.2.9 Absorcion Atomica …….	32
CAPITULO II	
2.1 METODOLOGIA……...	35
2.1.1 TIPO DE INVESTIGACION…….	35
2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACION ……	35
2.1.3 POBLACION Y MUESTRA……	35
2.1.3.1 Ubicación del área de estudio…….	35
2.1.3.2 Poblacion y muestra en estudio……	36
2.1.3.3 Muestreo……...	36
	36
2.2 EQUIPOS Y MATERIALES……	

2.2.1 Material de laboratorio…… 36
2.2.2 Drogas e insumo químicos…… 36
2.2.3 Equipos …… 36
2.2.4 Materiales de Bioseguridad…… 36
2.3 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS…….. 37
2.3.1 Recoleccion de muestras……..... 37
2.3.2 Preparacion de materiales e instrumentos a utilizar …… 37
2.3.3 Preparacion de soluciones madre patrones…….. 38
2.3.4 Preparacion de Muestras 38
2.3.5 Calibracion del aparato y medida de las muestras……. 40
2.4 PLAN DE ANALISIS E INTERPRETACION…… 40
2.5 CONSIDERACIONES DE BIOETICA…… 40
CAPITULO III
3.1 RESULTADOS……. 42
3.2 DISCUSION DE RESULTADOS…….. 43
3.3 CONCLUSIONES…….. 45
3.4 RECOMENDACIONES …… 46
3.5 BIBLIOGRAFIA…….. 47

RESUMEN

Las hierbas medicinales son usadas ampliamente a lo largo de todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud ha promocionado la medicina tradicional y ha dado pautas para su control de calidad de manera que estos medicamentos herbarios sean seguros y eficaces. La contaminación natural y la proveniente de las actividades humanas hicieron necesario monitorear los niveles de metales pesados en las hierbas medicinales.[1]

En el presente trabajo se realizó la determinación y cuantificación de plomo y cadmio en las hojas de las especies ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L) Huth comercializados ambos en la ciudad de Iquitos por su uso etnomedicinal. El estudio fue de tipo descriptivo y la muestra se adquirió por conveniencia en el mercado herbolario "Psje. Paquito", al costado del mercado de Belén, las concentraciones de los metales se determinaron por absorción atómica de flama.

En los resultados obtenidos, ninguna de las especies estudiadas supero los limites de plomo de 10µg/g para hierbas medicinales sugerida por la OMS. En las tres muestras de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh, presenta un promedio de concentraciones por debajo de los limites de detección < 0,05 ug/g y *Cajanus cajan* (L) Huth presenta un promedio de concentraciones de 0,310 µg/g . En el caso de los limites permisibles de cadmio para hierbas medicinales de 0,30 µg/g sugeridas por la OMS se observo: el promedio de concentraciones de cadmio en *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh, se encontraron por debajo de los límites de detección < 0,001 µg/g; sin embargo los resultados de la especie *Cajanus cajan* (L) Huth no supero estos limites con un promedio de concentraciones de 0,156 µg/g.

Palabras claves*:* *Myrciaria dubia**,*** *Cajanus cajan*, plomo, cadmio, absorción atómica.

ABSTRACT

Herbal medicines are widely used throughout the world. The Mun¬dial Health Organization has promoted traditional medicine and has guidelines for quality control so that these herbal medicines are safe and effective. Natural pollution and from human activities made it necessary to monitor the levels of heavy metals in herbs medicinales.1

In this paper the identification and quantification of lead and cadmium in leaves Myrciaria species dubia (Kunth) Mc performed. Vaughn and pigeon pea (L) Huth marketed both in the city of Iquitos for their ethnomedicinal use. The study was descriptive and the sample was obtained by convenience in the herbal market "Psje. Paquito "market alongside Bethlehem metals concentrations were determined by flame atomic absorption.

In the results, none of the species studied lead exceeded the limits of 10 ug / g for herbal medicines suggested by WHO. In the three samples Myrciaria dubia (Kunth) Mc. Vaughn, has an average of concentrations below detection limits <0.05 ug / g Cajanus cajan (L) Huth has an average concentration of 0.310 mg / g. For the permissible limits for cadmium herbs 0.30 ug / g suggested by WHO was observed: the average concentrations of cadmium in Myrciaria dubia (Kunth) Mc. Vaughn, were below the limits of detection of <0.001 g / g; however the results of the species Cajanus cajan (L) Huth did not exceed these limits with an average concentration of 0.156 mg / g.

Keywords: Myrciaria dubia, Cajanus cajan, lead, cadmium.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

Las plantas han formado la base de los sistemas tradicionales de medicina que han existido por cientos de años. En las últimas décadas la utilización de plantas medicinales en terapéutica o como suplemento dietario se ha incrementado substancialmente más allá de los registros históricos. Ha renacido en todo el mundo el interés por el uso de la medicina tradicional [2,3]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 80% de la población mundial confía en las medicinas tradicionales. Los fitomedicamentos representan cerca del 25% del total de las prescripciones médicas en los países industrializados y se calcula que al menos un 25% de especialidades farmacéuticas, en el mercado mundial contienen principios activos de origen natural.[4] Sin embargo en América Latina, particularmente en la mega diversa Región Amazónica, a pesar de ser común el uso de las plantas en el proceso diagnóstico-terapéutico, los estudios regionales son incipientes.[4]

La floresta amazónica es muy rica en plantas de uso etnomedicinal, vigorizante y energizante. Los diferentes grupos étnicos consumen recursos y productos vegetales, más ahora en los centros herbolarios de la ciudad de Iquitos los productos naturales artesanales (bebidas hidroalcohólicas vigorizantes, energizantes y terapéuticas). Tienen gran demanda por el boom de la medicina alternativa a nivel mundial y el incremento de turistas a la región Loreto; pero se les considera de baja calidad porque no esta certificada su eficacia terapéutica o ausencia de toxicidad que incluye la contaminación de remedios herbales con metales pesados.[5] La determinación del contenido de cenizas totales, cenizas insolubles y metales pesados son exigidos por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en resguardo de la salud de los consumidores.[6] A fin de cumplir con los estándares de calidad internacional que permita en un futuro ingresar con materia prima vegetal o productos naturales de calidad al mercado interno e internacional de Europa, Japón, USA y Canadá.

Si bien las especies *Myrciaria dubia (*Kunth) Mc. Vaugh y *Cajanus c ajan* (L) elegidas para el estudio son muy requeridas por sus frutos, sin embargo las hojas son conocidas en la Región Loreto y San Martín por su valor medicinal, y la literatura refiere que los metales pesados suelen acumularse en las hojas. Por lo que, el propósito de la presente investigación fue determinar el contenido de metales en las hojas de ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L) Huth comercializados ambos en la ciudad de Iquitos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el contenido de metales (plomo, cadmio) presentes en las especies vegetales de ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L) Huth que se expenden en el centro herbolario "Pasaje Paquito" de la ciudad de Iquitos.

Objetivos específicos

- Identificar taxonómicamente las especies adquiridas: ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L) Huth obtenidas en Pasaje Paquito – Iquitos.

- Determinar el contenido de plomo de las hojas de ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L) Huth obtenidas en Psje. Paquito – Iquitos

- Determinar el contenido de cadmio en hojas de ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L) Huth obtenidas en Psje. Paquito – Iquitos

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

1.1. MARCO REFERENCIAL

1.1.1. Antecedentes

Muñoz N. (2009) [1], evaluó la presencia de plomo y cadmio en ocho hierbas medicinales de uso popular de la ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina. En los cocimientos efectuados con ***Hydrocotile asiática*** **L.** y ***Ginkgo biloba*** **L.** y en infusiones con ***Ginkgo biloba*** **L.** se detectaron niveles de plomo que excedieron el límite propuesto por la OMS. En los cocimientos realizados con ***Hydrocotile asiática*** **L**., ***Fucus vesiculosos*** **L**. se hallaron concentraciones de cadmio que excedieron el límite permitido por la OMS.

Pérez M*, et al*. (2008) [(7)], estudiaron hojas de la ***Boldoa purpurascens***, determinaron los índices numéricos de cenizas totales, cenizas insolubles en HCl, agua y la humedad residual. Los valores elevados de cenizas obtenidos demuestran el elevado porcentaje de componentes inorgánicos presentes en la planta. Dichos autores efectuaron la caracterización físico-química del extracto acuoso al 10% y determinaron los valores de pH, densidad relativa, análisis capilar, índice de refracción y sólidos totales. Identificaron además la presencia de metales como: potasio, plomo, cadmio, hierro, cobre, cromo, magnesio y calcio. Encontraron gran cantidad de potasio (0,9%), sodio, magnesio y calcio, demostrándose de esta forma el elevado contenido de sales iónicas presentes en la planta.

Álvarez A. *et al.* (2008)[5], investigaron la presencia de mercurio y plomo en productos naturales con fines terapéuticos distribuidos en Venezuela. Las muestras fueron analizadas, después de la digestión con ácido nítrico en horno microondas, por espectroscopia de absorción atómica, encontrándose valores que no sobrepasan los 0,2 mg de mercurio y de 10 mg de plomo por kilogramo de peso en seco de la hierba respectivamente; por lo tanto, los valores encontrados son inferiores a los niveles máximos permitidos en hierbas.

Vidaurre M*, et al*. (2007)[8], realizaron un estudio farmacognósico de las hojas de *Capparis avicennifolia*. Inicialmente determinaron las características macro morfológicas, los

parámetros físico-químicos del control de calidad de la droga cruda tales como: porcentaje de humedad residual, cenizas totales, cenizas insolubles en ácido, cenizas solubles en agua, sustancias solubles en etanol 70º; materia extraña, materia inorgánica extraña. Los valores promedio obtenidos en dicho trabajo se encontraron dentro del rango permisible, de acuerdo las Normas Ramales para Drogas Crudas del Ministerio de Salud (MINSA).

Dwivedi S y Dey S. (2002)[9], para explorar la posibilidad de translocación de los metales pesados en los seres humanos y animales, se estudiaron a 28 plantas medicinales de uso común en la India y estimaron su contenido en metales pesados. Se estimaron niveles de plomo y de cadmio en hoja, tallo, corteza, raíz y semillas. Se utilizó un espectrofotómetro de absorción atómica para determinar los niveles de metales. La concentración promedio de plomo en hierbas medicinales osciló entre 2,624 ppm y 32,757, y la concentración de cadmio oscilaba entre 0,056 ppm y 0.419 ppm. Curiosamente, las concentraciones de metales pesados (como el plomo y cadmio) fueron mayores en hojas y los valores más bajos se registraron en las semillas. La presencia de metales tóxicos en diferentes plantas llevó a la conclusión de que el consumo prolongado de tales plantas medicinales puede ser perjudicial para la salud.

1.2. MARCO CONCEPTUAL

1.2.1 *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh.

Clasificación taxonómica Cronquist (1988)

Reino:	Plantae
División:	Magnoliophyta (Angioespermae)
Clase:	Magnoliopsida (Dicotiledonea)
Orden:	Myrtales
Familia:	Myrtaceae
Género:	*Myrciaria*
Especie:	***Myrciaria dubia***

Nombres vulgares:

"camu camu o camo camo" (Perú)
"cacari, araca d' agua" (Brasil)
"guayabo" (Colombia).
"guayabito" (Venezuela)
"camu plus" (USA)

Descripción botánica

Especie vegetal nativa que pertenece a la familia Myrtaceae y conocida vulgarmente como "camu camu".

Es un arbusto de hasta 3m de altura, ramitas glabras, hojas lanceoladas o elípticas 5-9 x 2.5-4 cm, ápice agudo, base cuneada, glabras en ambas caras; vena media plana en el haz, venas secundarias numerosas, ligeramente planas o inmersas en el envés, inflorescencias axilares, en grupos de racimos cortos, brácteos y bractéolas persistentes; flores glabras; pétalos blancos. Frutos baya 2-3 cm. de diámetro, rojos o negros cuando están maduros. Habita en planicie inundable; igapo [(10)].

Distribución

Myrciaria dubia es exclusivamente nativo de la Amazonía Peruana, donde se le encuentra en estado silvestre en los ríos Nanay, Itaya, Tahuayo, Napo, Ucayali, se le encuentra también en la Amazonía de Brasil, Colombia y Venezuela. Su habitad natural son los bosques aluviales inundables siendo una especie ribereña. La densidad de ***Myrciaria dubia*** en medios naturales es muy elevada con 8.714 individuos por hectárea [(11)].

Componentes

La fruta de ***Myrciaria dubia*** "camu-camu" tiene la cantidad registrada más alta de vitamina C. Las naranjas proporcionan vitamina C de 500-4.000 PPM, o ácido ascórbico; El camu-camu proporciona hasta 500.000 PPM, o cerca de 2 gramos de vitamina C por 100 gramos de fruta. En comparación a las naranjas, el camu-camu proporciona 30 por más vitamina C, 10 por más hierro, 3 por más ascórbico veces más riboflavina, y el 50% más fósforo. El fruto de camu-camu también presenta una fuente significativa de potasio, magnesio.[8]

También tiene un complemento de minerales y aminoácidos que pueden ayudar en la absorción de la vitamina C. α-pineno y d-limoneno (compuestos conocidos como terpenos) predominan como los compuestos volátiles en esta fruta.

Además de los productos químicos mencionados, el camu-camu contiene el β-caroteno, el calcio, el leucine, la proteína, el serine, la tiamina, y el valine [(8)].

Usos de la especie

Se usa como suplemento alimenticio ya que es un antioxidante que aumenta las defensas del organismo. También es un agente inmunoestimulante y antibacteriano. Previene las infecciones y evita el escorbuto. Interviene en la formación de dientes, huesos y tejidos conjuntivos, fragilidad capilar, hemorragias, malformación de los huesos y dientes. Ayuda a evitar la fatiga, importante para la formación de músculos, tendones y ligamentos. Esencial para la absorción del hierro y previene la anemia del deportista.

Ejerce una acción preventiva y terapéutica contra la agresión celular debido a la oxidación por radicales, participa en la cicatrización de heridas, antigripal, enfriamientos, diabetes, tos, afecciones pulmonares. Es esencial para la oxidación de ciertos aminoácidos (fenilalanina y tirosina) [(8)].

Información etnomédica

En 1999 el IIAP inició estudios sobre conocimientos de los pobladores en relación con el uso de la especie. Se visitaron poblaciones vecinas a los rodales naturales en la cuenca del río Ucayali, en cinco localidades del distrito de Jenaro Herrera, dos localidades en la cuenca del río Tahuayo y tres localidades en el río Putumayo. En estas comunidades se encontraron diversas modalidades de uso.[9]

La corteza es empleada para preparar el licor siete raíces, junto con otras especies, macerándolos en aguardiente por siete días para el reumatismo.

La corteza y la raíz en cocimiento se ingieren como agua de tiempo para el reumatismo y las diarreas.

Para dolores musculares se utiliza la corteza raspada, a la que se agrega agua hervida para recibir los vapores (ligadas) y colocarla sobre la zona adolorida.

Las hojas trituradas son sumergidas en agua con la que se remoja la cabeza o se ingiere como bebida refrescante contra la fiebre, dolor de cabeza y calentura interna **(9)**.

Estudios farmacológicos

Las hojas de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh mostraron actividad en dos ensayos evaluados con actividad antimalárico, inhibiendo el crecimiento del parásito en cultivos *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* cepa FCR-3 con CI50 = 5,48 ug/mL e inhibiendo la polimerización de la hemina con CF50 = 4,15 mg/mL **(3)**.

Estudios toxicológicos

De Rengifo *et al*, evaluaron el efecto antigenotóxico de la solución acuosa del fruto de camu camu sobre el Bromato de Potasio ($KBrO_3$) y se utilizó la técnica de micronúcleo (MN) en células de médula ósea de ratón. La solución acuosa mostró efecto positivo. Por tanto tiene efecto protector ante agentes genotóxicos **(10)**.

1.2.2 *Cajanus cajan* (L) Huth

Clasificación taxonómica Cronquist 1988

Reino:	Plantae
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Orden:	Fabales
Familia:	Fabaceae
Subfamilia:	Faboideae
Tribu:	Phaseoleae
Subtribu:	Cajaninae
Género:	*Cajanus*
Especie:	***C. cajan***

Nombre binomial

Cajanus cajan

(L.) HUTH

Sinonimia o nombres vulgares

- *Cajan cajan* (L.)Millsp.
- *Cajan indorum* Medik.
- *Cajanus bicolor* DC.
- *Cajanus cajan* (L.)Huth
- *Cajanus cajan var. bicolor* (DC.)Purseglove
- *Cajanus cajan var. flavus* (DC.)Purseglove
- *Cajanus flavus* DC.
- *Cajanus indicus* Spreng.
- *Cajanus indicus var. bicolor* (DC.)Kuntze
- *Cajanus indicus var. flavus* (DC.)Kuntze

- *Cajanus indicus var. maculatus* Kuntze
- *Cajanus inodorum* Medik.
- *Cajanus inodorus* Medik.
- *Cajanus luteus* Bello
- *Cajanus obcordifolius* V.Singh
- *Cajanus pseudo-cajan* (Jacq.)Schinz & Guillaumin
- *Cajanus striatus* Bojer
- *Cytisus cajan* L.(1753)
- *Cytisus guineensis* Schum. & Thonn.
- *Cytisus pseudo-cajan* Jacq.
- *Cytisus pseudocajan* Jacq.
- *Phaseolus balicus* L. (synonym)

Descripción botánica

El guandul, gandul, guandú, frijol de palo o quinchoncho es una leguminosa arbustiva de hojas alternadas trifolioladas. Se discute sobre si su origen es África o la India, pero se cultiva hace por lo menos 3 mil años.

Leguminosa arbustiva semi-perenne erecta de 2 – 4 m de altura y leñosa con raíces pivotantes, tallos vellosos, hojas trifoliadas con foliolos oblongo-elípticos pubescentes de 4 – 9 cm largo; flores amarillas de 2 cm de largo, vainas comprimidas de color oscuro, con 4 – 6 semillas globosas y algo aplastadas de 6 mm de diámetro y de color café, negro, rojo o crema, a veces con manchas oscuras.

Usos

Es una planta con capacidad de fijar una elevada cantidad de nitrógeno en el suelo. Además, su raíz penetrante es bastante útil para descompactar los suelos.

Sus semillas son utilizadas en la alimentación humana y como forraje para la alimentación animal. Contienen entre 10 y 17 % de proteína.

Es un grano muy utilizado en la culinaria del Caribe en países como Colombia (Costa Caribe), Venezuela, Cuba, República Dominicana, Puerto Rico y Panamá, donde el arroz con gandules (como se conoce en Puerto Rico), el moro de guandules (República Dominicana) o con el arroz con guandú (como se le denomina en Panamá, donde se prepara con coco) es un plato nacional.

Propiedades

En el Estado de Veracruz para curar la bronquitis toman la coccion de los cogollos del frijolillo.

Quimica:

En la corteza de la raiz de *Cajanus cajan* se han detectado los flavonoides cajaflavona, cajaisoflavona,2'-O-metil-cajanona, 7-O-beta-D-glucosido de 2'-5-7-trihidroxi-isoflavona y genistein; los triterpenos alfa y beta-amirin y lupeol; los esteroles daucosterol y beta-sitosterol. En las semillas, los flavonoides cajanin, cajanol, fitoalexina 3, daidzein, formononetin e isowhighteona; y el componente bencenico acido para-hidroxi-benzoico. En las hojas se encuentran los esteroles campesterol, estigmasterol y beta-sitosterol; el triterpeno lupeol y el bencenoide acido gentisico. En el tallo y la raiz se encuentran el flavonoide cajanol, ademas de cajanona solo en la raiz. De la savia se ha aislado el alcaloide alantoina.[26]

Tabla 01.- Valor nutricional frutos secos de *Cajanus Cajan.*

Granos secos (100 g) Energía 340 kcal (1440 kJ)

Carbohidratos	62.78 g
• Azúcares	n/a
• Fibra alimentaria	15 g
Grasas	1.49 g
Proteínas	21.7 g
Tiamina (Vit. B1)	0.643 mg (49%)
Riboflavina (Vit. B2)	0.187 mg (12%)
Niacina (Vit. B3)	2.965 mg (20%)
Ácido pantoténico (B5)	1.266 mg (25%)
Vitamina B6	0.283 mg (22%)
Ácido fólico (Vit. B9)	456 µg (114%)
Vitamina C	0 mg (0%)
Vitamina E	0.000000 mg (0%)
Vitamina K	0.000000 µg (0%)
Calcio	130 mg (13%)
Hierro	5.23 mg (42%)
Magnesio	183 mg (49%)
Manganeso	1.791 mg (90%)
Fósforo	367 mg (52%)
Potasio	1392 mg (30%)
Sodio	17 mg (1%)
Zinc	2.76 mg (28%)
% CDR diaria para adultos. [12]	

1.2.3 BIOELEMENTOS

De los 92 elementos químicos naturales, alrededor de 30 son esenciales para los seres vivos. Los minerales esenciales intervienen en los organismos vivos como: activadores enzimáticos, en el equilibrio ácido base, formando estructuras (huesos, dientes) o como componentes de hormonas y vitaminas.

Este equilibrio dinámico del contenido metálico en los seres vivos en relación a su entorno puede alterarse, en concentraciones superiores de los biometales o por la presencia de tóxicos químicos o agentes físicos; por lo que, la OPS/OMS en1980, determina cuando debe evaluarse la presencia de sustancias toxicas:

a) en indicación o sospecha de peligro para la salud humana;

b) grado probable de producción y empleo;

c) potencial de persistencia en el medio ambiente;

d) potencial de acumulación en la biota y en el medio ambiente; y

e) tipo y magnitud de las poblaciones que probablemente estarán expuestas. **[13].**

1.2.4 METALES PESADOS

El término "metales pesados" es impreciso ya que tendría un carácter tóxico para la célula. Sin embargo algunos de ellos en pequeñísimas cantidades resultan beneficiosos. Muchos prefieren llamarles elementos trazas pero este término aplicaría para aquellos que tienen función biológica y sería más adecuado dado que el arsénico y el flúor son no metales.

Son 59 metales pesados considerados tóxicos para la vida. Se les define como aquellos elementos químicos que presentan una densidad igual o superior a 5 g/cm^3 cuando están en forma elemental, o cuyo número atómico es superior a 20 (excluyendo a los metales alcalinos y alcalino-térreos). Su presencia en la corteza terrestre es inferior al 0,1% y casi siempre menor del 0,01%.

Clasificación

Los metales pesados se clasifican en dos grupos:

A. Oligoelementos o micronutrientes o elementos traza

Presentes en porcentajes inferiores al 0,12 %; por ejemplo en el ser humano aproximadamente representan el 8.6g del peso corporal.

Los oligoelementos no son los mismos en todos los seres vivos, estos elementos son necesarios en los tejidos humanos y animales en cantidades de mg/kg o mg/g de peso, o menos; pero se consideran tóxicos una vez pasado su umbral.

A partir del año 1970 se introduce el término **elementos ultra traza**, y se define como aquellos elementos presentes en los tejidos en cantidades del orden de μg/g o ng/g de peso o menos y con requerimientos dietéticos para el ser humano en el orden de μg/día.

Se han aislado unos 60 oligoelementos en los seres vivos, pero solamente 14 de ellos pueden considerarse comunes para casi todos. Incluyen al Arsénico (As), Boro (B), Cobalto (Co), Cromo (Cr), Cobre (Cu), Molibdeno (Mo), Manganeso (Mn), Níquel (Ni), Selenio (Se) y Zinc (Zn). La ingestión deficiente de oligoelementos no siempre es la causa principal de enfermedades en el ser humano pero son indispensables para el desarrollo armónico del organismo y desde el punto de vista bioquímico, afectan el normal funcionamiento del organismo.

B. Sin función biológica conocida. Son altamente tóxicos, e incluyen al Ba, Cd, Hg, Pb, Sb, Bi.

Toxicidad de los metales pesados

Los metales pesados y otras toxinas cada vez amenazan más nuestra salud. En estudios recientes se ha comprobado que hoy en día tenemos de 400 a 1.000 veces más plomo en los huesos que hace 400 años. Esto tiene graves efectos en el cerebro y en la evolución mental de los niños, especialmente en la formación de la inteligencia. Entre muchos otros síntomas la intoxicación por plomo provoca una perturbación de la formación de la sangre y así leucemias y anemias, insuficiencias renales y enfermedades neurológicas.

Entre los metales pesados los más importantes en cuestión de salud son el mercurio, el plomo, el cadmio, el níquel y el zinc. Algunos elementos intermedios como el arsénico y el aluminio, son muy relevantes desde el punto de vista toxicológico, se estudian habitualmente junto a los metales pesados.

Como se trató con anterioridad dentro de las especificaciones de calidad de la materia prima es que ésta debe estar exenta de metales pesados para asegurar la inocuidad del producto, ya que estas sustancias son nocivas para el organismo porque producen alteraciones en el funcionamiento normal ya que tiene graves efectos en el cerebro y en la evolución mental de los niños, especialmente en la formación de la inteligencia.

Uno de los metales tóxicos más estudiados es el mercurio que es el único metal volátil; absorbido por los pulmones y la piel. Del mercurio inhalado, el cuerpo absorbe un 82%, depositando gran parte en el sistema nervioso, mientras que del ingerido sólo se acumula cerca del 7%. Por eso la inhalación es la fuente más peligrosa.

Las fuentes principales del mercurio son las siguientes: el pescado (a causa de la contaminación de los mares); los insecticidas (que contienen normalmente uno o dos metales pesados, que se cuelan en la cadena alimentaria); el agua ‘potable’ (tenemos que suponer que todo el agua contiene tóxicos a menos que se haya comprobado mediante análisis lo contrario); algunos medicamentos (especialmente los que regulan la alta presión sanguínea y la vacuna contra el tétanos); y el aire contaminado por la industria y los coches (por la tecnología de combustión). Otra fuente de mercurio muy importante es el traspaso de la madre al feto a través de la placenta y al bebé a través de la leche materna por

procesos hormonales. Mediante estos procesos la madre traspasa del 40 al 60% de su carga al niño.
Esto es un ejemplo de unos de los metales pesados, también se encuentran el plomo, cadmio, níquel, selenio y antimonio.

Varios metales pesados pueden encontrarse en el medio ambiente, entre los que se incluyen cadmio, cromo, mercurio, platino, plomo y uranio, han demostrado ser nefrotóxicos aunque la naturaleza y magnitud de sus actividades tóxicas varían de acuerdo con las formas químicas bajo las que se encuentran. Sus toxicidades suelen tener como base la capacidad de enlazarse a los grupos sulfidrilos presentes en muchas proteínas esenciales para las células, por lo que se inhibe sus funciones normales.

Entre ellos, cabe destacar al mercurio, que se puede encontrar en el medio ambiente como cloruro mercúrico (Cl_2Hg) que es la forma inorgánica, y como el dimetilmercurio, la orgánica.

La presencia de estos compuestos afecta muchas enzimas celulares con grupo tioles, como las ATPasas enlazadas a las membranas, la forma orgánica resulta más tóxica que la inorgánica, debido a su carácter lipofílico que le capacita para atravesar sin dificultad las membranas biológicas.

Los riñones son los órganos dianas primarios para la acumulación del mercurio inorgánico e inicia su daño tóxico en el segmento S3 del túbulo proximal; los casos de toxicidad aguda se caracterizan por una necrosis del túbulo proximal. Bajo la forma órgano mercurial se puede usar como agente diurético, pero cuando se usa durante un tiempo prolongado tiende a provocar una glomérulo nefropatía que cursa con proteinuria.

El cadmio causa daño de modo primario en los túbulos renales. Al riñón suele llegar el cadmio ingerido, una vez que ha sido trasformado por el hígado en un complejo protéico con la metalotioneína, que modula la capacidad tóxica del metal. Incluso este complejo protéico puede ser formado en el mismo riñón, posiblemente como una forma de protección, porque bajo esta forma el cadmio resulta incapaz de ejercer su acción tóxica.

Con una vida media en los seres humanos superior a los diez años, el cadmio perturba las funciones del túbulo proximal y su daño tóxico se caracteriza por un incremento en la excreción de glucosa, aminoácidos, calcio y enzimas celulares, daño que cuando se hace crónico puede acabar en una nefritis intersticial crónica.

Los metales pesados son peligrosos porque tienden a bioacumularse. La bioacumulación significa un aumento en la concentración de un producto químico en un organismo biológico en un cierto plazo, comparada a la concentración del producto químico en el ambiente.

Los metales pesados pueden ingresar mediante abastecimiento de agua por medio de residuos industriales y de depósitos corrientes, los lagos, los ríos, etc.

1.2.5 METALES CONSIDERADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

Cadmio: Es un metal raro en la naturaleza; se le encuentra como sales inorgánicas, las sales alquilo son relativamente inestables. Es un tóxico moderno, se usa principalmente en electro recubrimientos o galvanización, como pigmento de color para pinturas y plásticos y textiles y como cátodo en baterías de níquel-cadmio. El cadmio se libera al medio ambiente por el deterioro de las rocas dentro de los ríos y luego hacia los océanos. En el aire, desde la actividad volcánica y los incendios forestales. [15]

La mayor contribución de cadmio hacia el medio ambiente proviene de la actividad industrial, como por ejemplo, las actividades mineras, la quema de combustibles fósiles, etc. Los fertilizantes aplicados a los cultivos contienen cadmio. El cadmio puede ingresar al suelo o al agua desde el vertido o el filtrado en sitios en donde existen residuos peligrosos si, grandes cantidades de cadmio disuelto están presentes en el lugar. El cadmio adherido a pequeñas partículas de suelo, ingresa al aire y recorre largos caminos en la lluvia o la nieve antes de caer al suelo como polvo. Algunas formas de cadmio pueden ingresar al suelo, al agua, al aire o a los alimentos y de esta forma son tomados por las plantas y los animales [15]

Casi todo el cadmio transportado por el aire es respirable. Las plantas captan con gran facilidad el cadmio del suelo procedente del agua de precipitaciones e irrigación y de los fertilizantes. La absorción del cadmio aumenta por deficiencia de calcio, hierro y bajo contenido de proteínas en la dieta y el zinc disminuye su absorción. Se transporta unido a eritrocitos y albumina del plasma y una pequeña cantidad se transporta por la proteína tisular metalotioneína. Su vida media es inexacta en el hombre, se cree puede ser hasta 30 años. El 50 a 75 % del cadmio se localiza en el hígado y en los riñones desarrolla nefrotoxicidad crónica. Provoca neumonitis aguda y edema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema. Puede afectar el metabolismo del calcio, produciendo cambios en el esqueleto. **(16)**

Plomo: es el metal tóxico más omnipresente, no tiene actividad biológica y es tóxico para casi todos los seres vivos a elevadas exposiciones. Casi todas las exposiciones son por compuestos inorgánicos, incluso en alimentos. Las fuentes de plomo son la pintura para interiores de viviendas antiguas, la alfarería barnizada con plomo, el polvo de plomo, el dióxido de plomo y los vapores de fuentes ambientales. Las aguas y el aire se contaminan por combustión de emisiones industriales (1.0 ug/m^3) La OMS/FDA ajusta la ingesta total tolerable de plomo proveniente de todas las fuentes hasta el límite de 6 a 18 ug/día. **(17)**
El principal riesgo de la intoxicación por plomo es para el SNC, concentrándose en la sustancia gris y en ciertos núcleos. Se cree que el plomo puede sustituir al calcio incluso al zinc en sinapsis y es la causa del deterioro de ciertos sistemas de neurotransmisión (colinérgico, noradrenérgico, gabaérgico y dopaminérgico). Los niños presentan las mayores tasas de absorción y a altas exposiciones ocurre encefalopatía con un coeficiente de inteligencia menor de 80, que progresa hacia ataxia, coma y muerte. En adultos con exposición excesiva o accidental se presentan neuropatías periféricas, nefropatía crónica e hipertensión por alteración a estímulos vaso activos o a las aferencias neuroendocrinas hacia el musculo liso vascular. **(17)**

El plomo es un carcinogénico 2B de pulmones, que retiene partículas deglutibles de 0.5 ug de diámetro y de aparato digestivo. Más del 90 % de plomo de la sangre se une a la membrana del eritrocito y a la hemoglobina. El plomo afecta la síntesis del hemo al inhibir la enzima ácido aminolevulínico deshidratasa, que evita la formación del profobilinógeno y la ferroquelatasa que bloquea la incorporación del hierro hacia protoporfirina IX. Pero el

depósito más grande de plomo es el esqueleto, con una vida media de 20 años y un fondo lábil que es el tejido blando. El plomo, puede reemplazar al calcio en reacciones dependientes de calmodulina e inhibir la Na^+/K^+ ATPasa unida a la membrana celular e interferir con la liberación mitocondrial de calcio y el metabolismo de energía. **(16)**

1.6. DINÁMICA DE LOS METALES EN LAS DIFERENTES MATRICES AMBIENTALES

Los metales pesados se pueden acumular en los suelos, especialmente en aquellos con un alto contenido de arcilla y limo. Las partículas de arcilla presentan valores elevados de superficie específica y capacidad de cambio catiónico; esto, sumado a los altos porcentajes de materia orgánica, producto de la exuberante vegetación, juega un papel importante en la retención de metales traza. **(18)**

De todos los elementos traza encontrados en suelos hay 17 considerados muy tóxicos y están presentes en muchos suelos, en concentraciones por encima del nivel de toxicidad. De estos elementos, diez son fácilmente movilizados por la actividad humana en proporciones que exceden en gran medida la de los procesos geológicos. **(19)** Dentro de ellos se encuentra el cobre zinc, cadmio y plomo estos dos últimos son conocidos como contaminantes de alimentos y productos terapéuticos y tienen límites máximos permisibles. **(16)**

La fracción libre del ion metálico interacciona a nivel molecular en la célula; donde los aspectos cinéticos, la unión al ligando y los efectos tóxicos son determinados por la concentración y por la forma o la especie química. Por otro lado, la absorción pulmonar o gastrointestinal de un metal tóxico puede ser influida por un metal esencial, en particular si el metal tóxico influye o comparte un mecanismo homeostático con el bioelemento. Metales como el plomo con su forma iónica actuarían como promotores o co-carcinógenos con carcinógenos orgánicos. **(16)**

En productos naturales a base de hierbas los niveles de plomo máximos no deben ser superiores a 10 mg/Kg, para cadmio 0,040 mg/Kg del peso seco del material vegetal. **(18, 19)**

2.2.6.- LÍMITES DE METALES PESADOS PARA PRODUCTOS DE CONSUMO.

En drogas vegetales para uso medicinal.

En la guía 2820/00 publicada en julio de 2001 por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA por **E***uropean* **A***gency* for the **E***valuation* of **M***edicinal* **P***roducts*) se proveen métodos de análisis y criterios de aceptación para drogas vegetales. La monografía "Metales pesados en drogas vegetales y aceites grasos" de la Farmacopea Europea provee métodos analíticos para el examen de plomo, cadmio, mercurio, arsénico, níquel, cobre, hierro y cinc. La monografía "Fucus" de la Farmacopea Europea proporciona límites para metales pesados en drogas vegetales (10mg/kg para plomo y 4,0mg/ kg para cadmio) (Kabelitz y Sievers, 2004).

La Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Alemania (BAH) hizo una propuesta para límites generales derivados de una evaluación estadística de una base de datos compilada por su grupo de trabajo del área de contaminación. En Alemania, los límites para plomo, cadmio y mercurio son aplicados para la evaluación de las hierbas medicinales, los cuales fueron publicados en un proyecto por el Ministerio de Salud de Alemania en 1991 recomendando sobre metales pesados en drogas vegetales.

Los límites provistos por la directiva 466/2001 de la Comunidad Europea para cadmio en vegetales son equivalentes a los límites propuestos por la BAH para cadmio en hierbas medicinales. Un factor de secado de 5 debe ser aplicado para convertir los límites de alimento vegetal fresco en límites para hierbas medicinales secas (Kabelitz y Sievers, 2004).

Tabla N° 02 Limites propuestos para metales pesados, por diferentes autores del continente europeo[1]

	Plomo (mg/Kg)	Cadmio (mg/Kg)	Mercurio (mg/Kg)	Arsénico (mg/Kg)
Ministerio de Salud de Alemania (1991)	5,0	0,2	0,1	-
Farmacopea Europea. Monografía "Fucus" +	10	4,0	0,1	90
BAH (2002) +	10	1,0	0,1	5,0
EC/466/2001 vegetales.*	-	0,3	0,2	-
2004/61/EC alimentos de origen vegetal *	-	-	0,01	-
2004/61/EC Té, lúpulo +			0,02	

+ Limites referidos a producto seco (Droga vegetal medicinal)
* Limites referidos a productos vegetales frescos, secados.

Según la OMS los límites para plomo y cadmio no deben exceder la dosis de 10 y 0.3 µg/g respectivamente en la forma final del material vegetal (WHO, 1999).
Otros límites nacionales propuestos para metales tóxicos en varios tipos de productos de hierbas son mostrados en la siguiente tabla (WHO, 2005):

Tabla N° 03 Limites propuestos para metales pesados en hierbas medicinales por diferentes naciones, instituciones y organismos internacionales.[1]

		Plomo	Cadmio
PARA HIERBAS MEDICINALES			
Canada	Materias primas.Drogas vegetales	10ppm	0,3ppm
	Productos terminados a base de productos vegetales	0,02mg/dia	0,006mg/dia
China	Materias primas.Drogas vegetales	10ppm	1ppm
Malasia	Productos terminados a base de productos vegetales	10mg/Kg	-
Singapur	Productos terminados a base de productos vegetales	20ppm	-
Tailandia	Materias primas.Drogas vegetales	10ppm	0,3ppm
	Productos terminados a base de productos vegetales		
OMS		10 µg/g	0,3 µg/g
PARA OTROS PRODUCTOS HERBARIOS			
Fundación Nacional de Saneamiento (documento de trabajo). (Materias primas de Suplementos dietarios)*		10ppm	0,3ppm
Fundación Nacional de Saneamiento (documento de trabajo). (Suplementos dietario – producto terminado) *		0,02mg/dia	0,006mg/dia

*Dietary supplements - NSF International Draft Standard (Draft Standard NSF 173-2001), National Sanitation Foundation International, Ann Arbor, Michigan, USA, 2001

Tabla N°04 .- Limites para plomo, cadmio y mercurio seleccionados y propuestos por diferentes marcos regulatorios y contribuciones científicas.

Reference (year)	Plomo (mg/Kg)	Cadmio (mg/Kg)	Mercurio (mg/Kg)	Comentarios
Schilcher y Peters (1990)[27]	10.0	0,5		
Ministerio de Salud de Alemania (1991)[28]	5	0.2	0.1	Con excepciones
Kabelizt (1998)[29]	10	0.5		
OMS (1999)[30]	10	0.3		
Ph. Eur. Monograph Kelp (2007)[31]	5	4	0.1	
OMS (2007)[32]	10	0.3		
Regulacion(EC) 396/2005 (2008)[33,34]			0.020	Para infusiones herbales y especias
Ph. Eur. Monografias. Drogas Herbales (2008)[35]	5	0.5	0.1	
Regulacion (EC) 1881 /2006 (2008)[36]	3.0	1.0	0.1	Cadmio 3,0 para productos a base de algas

Ref. Current Findings on the Heavy Metal Content in Herbal Drugs. Pharmeuropa Scientific Notes 2009-1[37]

1.2.7 PLANTAS MEDICINALES

Son especies botánicas que en su composición tienen sustancias activas con propiedades terapéuticas. Las plantas son la fuente más antiguas del origen de medicamentos, indiscutiblemente, han sido las especies vegetales. Casi todos los pueblos del planeta usan vegetales como fuentes antiguas y modernas de medicamentos.

En el campo de las Plantas Medicinales, el Ministerio de Salud es el encargado de revalorar y promover el desarrollo de la investigación, docencia y normación e integración de la Medicina Tradicional con la Medicina Académica, para contribuir a elevar los niveles de vida y salud de la población nacional, especialmente rural, nativa y urbana. Actuará además como punto de referencia de las medicinas herbáceas, asesorará en materia de su competencia en sectores públicos y privados y cooperará con los organismos especializados en su promoción.

Es el responsable de promover, orientar y desarrollar las acciones educativas que permitan adquirir y divulgar conocimientos relacionados con la medicina tradicional en los idiomas nativos para los profesionales de la Salud, y realizar campañas nacionales que orienten a la población.
Formular y proponer normas para fomentar y desarrollar la investigación, docencia, capacitación y la cooperación entre la medicina tradicional y académica.

Contribuir a elevar el nivel de salud de la población mediante acciones de promoción, protección y recuperación de la salud, desarrolladas en actividades de cooperación e integración de medicina académica y tradicional especialmente en el ámbito del primer nivel de atención.

La fitomedicina y los fitofármacos han tenido un intenso desarrollo internacional. Los productos derivados de las plantas no se les denominan medicamentos, por lo que su regulación pasa al rubro de complementos alimenticios, y se expenden sin receta médica en gran cantidad.

A nivel Mundial la medicina vegetal en estos tiempos constituye una gran alternativa en el tratamiento y curación de ciertos padecimientos, ya que el país es rico de recursos naturales que poseen principios activos benéficos para la salud.

La preparación a partir de partes vegetales puede ser: Partes vegetales cortadas o pulverizadas.
Jugos de partes de plantas: Tinturas, maceraciones en aceites, destilados.
Extractos de partes de plantas, obtenidos mediante solventes dentro del marco de varios procedimientos.
Como formas galénicas se encuentran especialmente: Polvos, gránulos, gotas, jugos, soluciones, cápsulas, comprimidos, grageas, ampolletas, infusiones, pastas, ungüentos, geles y cremas.

Son fármacos que forman parte de una terapia medicamentosa racional en el sentido de la medicina científica y se emplean para el tratamiento de enfermedades o padecimientos definidos.

Los fitofármacos modernos se someten a la comprobación de eficacia y tolerancia según los métodos de determinación de la medicina académica. La comprobación del efecto se realiza, esencialmente, mediante experimentos farmacológicos y la de eficacia mediante estudios clínicos.

Un fitofármaco contiene, como principio activo, un solo extracto vegetal se conoce como monopreparado. Si contiene dos o más extractos con principios activos se conocen como preparado de combinación.
Los medicamentos basados en principios activos vegetales aislados únicos no se consideran como fitofármacos en sentido estricto, porque no tienen los principios secundarios naturales de un extracto.

La unidad de los principios activos, secundarios y excipientes importantes para la eficacia que caracteriza un fitofármaco no se encuentra en estos medicamentos.

El Perú es rico en especies vegetales y por ende la producción de remedios naturales va en aumento, que a su vez la tecnología en desarrollo somete a este a rigurosos tratamientos de la materia prima, con una serie de análisis desde su recolección hasta el producto terminado, para que cumpla con los patrones de calidad que derivan de farmacopeas. Además la OMS recomienda la conservación de la flora y la aplicación eficaz y sostenible de las plantas medicinales terapéuticas.

Dentro de lo local la comercialización de preparados vegetales va en aumento, diferentes laboratorios de productos naturales se encargan de cubrir las demandas del mercado, hay un creciente consumo por la que en muchos casos inescrupulosos burlan las más mínimas condiciones de sanidad para la realización de productos naturales, lo hacen de manera rudimentaria sin medir las consecuencias que puedan surgir.

La normativa emanada de la DIGEMID determina que la Materia Prima Vegetal debe cumplir con especificaciones de calidad las cuales son: Nomenclatura, botánica oficial (familia, género, especie, variedad y autor), Características organolépticas, Identificación macroscópica y microscópica, Identificación de sustancia activas: Perfil Cromatográfico, Cenizas totales, Cenizas insolubles, Materias extrañas, Humedad, Metales pesados y pesticidas, Tamaño de partículas (si procede), Control microbiológico. El protocolo indicara resultados, limites de tolerancia (especificaciones), y técnicas analíticas. Estos análisis serán realizados de acuerdo a las farmacopeas o a las recomendaciones de la OMS y o técnicas validadas del fabricante y especificaciones de calidad

Con este estudio se va contribuir a la formalización del preparado hidroalcohólico de 7 raíces que se comercializa en el pasaje Paquito.

Según la normativa nacional, en el capítulo 1, La Ley de Plantas Medicinales forma parte de la legislación de la Política Nacional de Salud, tiene por objeto, regular la producción, procesamiento, uso y la comercialización de plantas medicinales y de sus productos derivados. Se aplica a las plantas medicinales desarrolladas dentro del territorio del Perú. **(20)**

1.7. CONTROL DE CALIDAD

La Autoridad de Salud mediante sus organismos de control de calidad comprobará en forma permanente que las plantas medicinales desde su extracción ecológica, como de sus cultivos hasta su comercialización se encuentran debidamente analizadas y evaluadas terapéuticamente antes de ser comercializadas en el mercado. Todas las plantas medicinales, de producción nacional o extranjera no podrán ser comercializadas sin el correspondiente registro y autorización sanitaria, otorgado por la Autoridad de Salud, el cual será renovado obligatoriamente cada cinco años. En el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines en su Decimo Título que trata de las Medidas de Seguridad, Infracciones, Sanciones y Disposiciones Complementarias, Transitorias Y Finales así como el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines. En el Capítulo III Del Registro Sanitario de los Recursos Terapéuticos Naturales Tradicionales y los Requisitos para su Obtención del registro sanitario.

La Comisión de Plantas Medicinales, tiene como principales funciones: Actualizar el Catálogo Nacional de Plantas Medicinales, Reglamentar el uso de Plantas Medicinales, obligando a quienes las expenden a recabar el Registro Sanitario correspondiente, Completar los catálogos de Plantas Medicinales existentes, incluyendo las regionales con miras a un catálogo nacional, Recomendar se refuercen las medidas de control, vigilancia y otras, que impidan el uso indiscriminado de plantas como medicina, Preparar listas ordenadas alfabéticamente de acuerdo al género, con indicación de la familia,
los nombres vulgares conocidos en Español, Quechua, Aymara y otros idiomas y dialectos, La realización del catálogo propiciará el desarrollo de la farmacopea nacional.

Los almacenes destinados para las plantas medicinales deberán cumplir con las normas de higiene y seguridad que establece el Reglamento. Por otro lado la Autoridad de Salud garantizar á que los profesionales de la Salud y de los consumidores tengan acceso a información actualizada y veraz sobre plantas medicinales.

Las plantas medicinales producidas por nuestro país, llevará una etiqueta o marbete con información completa sobre su clasificación botánica, indicaciones sobre su uso, dosis y

precauciones, autorización sanitaria, número de registro, razón social del productor, importador y demás datos que señale el Reglamento de la presente Ley. [20]

Análisis de elementos químicos en recursos terapéuticos

Los recursos terapéuticos que a su vez se constituyen en materia prima vegetal bioactiva requieren se determine su contenido de metales pesados entre otros contaminantes químicos.

En el caso deben estar libres de materia orgánica por digestión húmeda o por incineración seca a 550 ºC, que permite obtener la ceniza o residuo inorgánico; se disuelve en ácido diluido. Esta solución se pulveriza en la llama de un aparato de absorción atómica (AA) y se mide la absorción o emisión del metal objeto de análisis a una longitud de onda específica. como se indica en la tabla 1. La concentración de la muestra se conoce relacionando los valores de absorbancia obtenidos con los valores de absorbancia provenientes de las preparaciones de referencia de concentración conocida. La relación entre absorbancia y concentración es lineal y sigue la Ley de Lambert y Beer. [21]

En el protocolo de análisis se considera para el caso de Recurso Terapéutico Natural Tradicional de origen vegetal o animal: Nombre común o nombre químico en caso de tratarse de Recurso Terapéutico Natural Tradicional de origen mineral. Productos Terapéuticos Naturales Tradicionales dice que se deberá consignar en la información que incluya aspectos etnobotánicos, taxonómicos, físico-químicos, toxicológicos y clínicos.

a) Clasificación del o los recursos naturales empleados, indicando nombre científico, género, especie, variedad, autor y descripción de las partes usadas de la planta o anima, indicando el nombre científico de o los recursos naturales.

b) Cenizas totales.

c) Humedad.

d) Metales pesados y pesticidas.

El protocolo indicará resultados, límites de tolerancia (especificaciones), y técnicas analíticas. Estos análisis serán realizados de acuerdo a las Farmacopeas o a las recomendaciones de la OMS y/o técnicas analíticas validadas.

1.2.9 Absorción Atómica

El protocolo de análisis del producto es un informe técnico emitido por el laboratorio de control de calidad ya sea del fabricante o por quien encargue su fabricación y/o por quien acondicione o libere el producto, suscrito por el analista y el profesional responsable del laboratorio de control de calidad, en el que se señala las pruebas realizadas al producto, los límites y los resultados obtenidos en dichas pruebas, con arreglo a las exigencias contempladas en la última edición de la farmacopea, formulario, suplemento de referencia o metodología propia validada declarada por el interesado en su solicitud, el cual garantiza la calidad del producto.

En cuanto a la técnica a emplear para la determinación de metales pesados en los extractos, es la Espectroscopía de Absorción Atómica, que es un método instrumental que está basado en la atomización del analito en matriz líquida y que utiliza comúnmente un nebulizador pre-quemador (o cámara de nebulización) para crear una niebla de la muestra y un quemador con forma de ranura que da una llama con una longitud de trayecto más larga. La niebla atómica es desolvatada y expuesta a una energía a una determinada longitud de onda emitida ya sea por una Lámpara de Cátodo hueco construida con el mismo analito a determinar o una Lámpara de Descarga de Electrones (EDL). Normalmente las curvas de calibración no cumplen la Ley de Beer-Lambert en su estricto rigor.

La temperatura de la llama es lo bastante baja para que la llama de por sí no excite los átomos de la muestra de su estado fundamental. El nebulizador y la llama se usan para desolvatar y atomizar la muestra, pero la excitación de los átomos del analito es hecha por el uso de lámparas que brillan a través de la llama a diversas longitudes de onda para cada tipo de analito.

En AA la cantidad de luz absorbida después de pasar a través de la llama determina la cantidad de analito existente en la muestra. Hoy día se utiliza frecuentemente una mufla de grafito (u horno de grafito) para calentar la muestra a fin de desolvatarla y atomizarla, aumentando la sensibilidad.

El método del horno de grafito puede también analizar algunas muestras sólidas o semisólidas. Debido a su buena sensibilidad y selectividad, sigue siendo un método de

análisis comúnmente usado para ciertos elementos traza en muestras acuosas (y otros líquidos). Otro método alternativo de atomización es el Generador de Hidruros.

CAPÍTULO III

2.1 METODOLOGÍA

2.1.1 TIPO DE DISEÑO O ESTUDIO

El presente estudio es de enfoque cualitativo de tipo descriptivo, porque no se manipularan las variables, solo se busca determinar la presencia o ausencia de los metales seleccionados para el estudio y la cantidad en que se encuentran presentes.

2.1.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se ha considerado un diseño experimental que permite determinar si la especie posee o no metabolitos secundarios.

El presente estudio se realizara en el Hospital III Es Salud- Iquitos (Consultorio de Endocrinología) y consistirá en un programa de seguimiento farmacoterapéutico prospectivo, de 3 meses de duración, destinado a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en las consultas de endocrinología.

Es un estudio experimental. Porque se intentará intervenir, tratando de alterar el curso de la enfermedad, PRM y efectos adversos que se presenten y cumplimiento de la terapia farmacológica y no farmacológica.

Para detectar los PRM se utilizará una ficha de SFT y la clasificación Cipolle de 1998, el cual se basa en la obtención de la historia farmacoterapéutica del paciente, esto es, los problemas de salud que presenta, los medicamentos que utiliza, y la evaluación de su estado de situación a una fecha determinada, para identificar y resolverlos posibles PRM que el paciente pueda estar padeciendo. Tras esta identificación se realizan las intervenciones farmacéuticas necesarias para resolver los PRM, y se evalúan los resultados obtenidos.

Para la evaluación de conocimientos y adherencia al tratamiento se utilizara encuestas (Anexo 3 y 5)

2.1.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

2.1.3.1 Ubicación del área de estudio

El presente trabajo' de investigación se realizará en la ciudad de Iquitos geográficamente se encuentra entre las coordenadas 3°45′0″S73°15′0″-3.75, -73.25. Latitud 03º 45' S y longitud 73º 14' W, ubicada en la provincia de Maynas, Región Loreto localizada al nororiente del territorio nacional, representa el 28.7% del territorio peruano y el 48% de la Amazonía peruana (59% del territorio nacional). Desde el punto de vista altitudinal corresponde a la Región natural Omagua o Selva Baja, que se ubica por debajo de los 500 m.s.n.m., de relieve ondulado, con áreas de colinas, terrazas y zonas bajas inundables. (Brack, 1984, Torrejón, 2008) La selva amazónica alberga las 2/3 partes de la biodiversidad del mundo. En el Perú existen 84 de las 117 zonas de vida del mundo y se tienen reportadas especies vegetales de uso etnoterapéutico (IIAP, 2000).

2.1.3.2 Población y muestra en estudio

La población en estudio comprende por las especies botánicas ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L)Huth; comercializadas por su uso tradicional como recursos terapéuticos; las cuales, fueron seleccionadas del listado de plantas medicinales identificadas por García. **(25)**

2.1.3.3 Muestreo

Se seleccionaran como puntos de muestreo los puestos del mayor centro comercial herbolario "Pasaje Paquito", ubicados en el distrito de Belén, provincia de Maynas. Las especies serán identificadas taxonómicamente y sometidas a muestreo aleatorio simple y para la determinación de los elementos trazas o metales pesados se empleara la parte útil del vegetal (hojas).

2.2. EQUIPOS Y MATERIALES

2.2.1 Material de laboratorio: Cápsulas de porcelana (crisol), tubos, fiolas matraces, embudos**,** desecadores de vidrio con, pinzas de metal.

2.2.2 Drogas e insumos químicos. Estándares de cada uno de los metales a analizar, acido sulfúrico, acido nítrico, acido clorhídrico, acido ascórbico, peróxido de hidrógeno, deshidratante de perclorato de magnesio o silica gel.

2.2.3 Equipos. Sistema de Absorción Atómica SpectrAAVarian AA 240, con Gas de arrastre: Aire/Acetileno, señal Lámpara de cátodo hueco, el Detección es diferente para cada elemento. Temperatura de ionización 3000°C Inyección Aspiración Directa.
Horno de incineración (Mufla).m
Balanza analítica con 1 mg de sensibilidad

2.2.4 Materiales de Bioseguridad: guantes, mascarilla, gorros, mandil, campana extractora.

2.3 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

2.3.1 Recolección de muestras

Se seleccionarán los puestos de muestreo en el centro de comercio herbolario "Pasaje Paquito", ubicados en el distrito de Belén, provincia de Maynas, departamento de Loreto.

Los recursos terapéuticos botánicos, serán seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión-exclusión para luego someterlos a un muestreo aleatorio simple. La identificación taxonómica se hará en el Herbario Amazonense de la UNAP.
Las especies identificadas en estudio se transportarán en forma adecuada hasta el Laboratorio de Farmacognosia de la facultad de farmacia y bioquímica de la UNAP, donde se acondicionarán y conservará la materia seca a temperatura menor de 30ºC .

2.3.2 Preparación de materiales e instrumentos a utilizar

Lavar los papeles de filtro antes del uso con ácido clorhídrico 3N para eliminar las trazas de metales.

Todo el material de vidrio debe lavarse perfectamente con ácido nítrico grado RA al 30% antes del uso. El material de vidrio utilizado para análisis de metales traza, se mantendrá separado de otros materiales de vidrio de uso general. [(21)]

Los instrumentos deberán estar calibrados y ajustados antes de su operación.

2.3.3 Preparación de soluciones madre patrones (concentración 1mg/L)

Las cantidades de las sales inorgánicas para análisis usadas como estándares, se pesarán y disolverán en 25 ml de ácido clorhídrico 3N y luego diluir a 250 mL con agua.

Las soluciones patrones se preparan al diluir la solución madre patrón con agua (si se aplica la digestión húmeda) ó ácido clorhídrico 0,3 N (si se aplica la incineración en seco) a las concentraciones que caigan dentro del margen de trabajo. Se añadirán otras sales si es necesario según indique la técnica. [(21)]

2.3.4 Preparación de Muestras

A. Determinación de cenizas:

a. Colocar en el horno de mufla durante 1 hora el número de crisoles que se necesiten.

b. Sacar los crisoles, enfriarlos en desecador durante al menos 2 horas y una vez enfriados procedemos a pesar cada crisol hasta el mg más próximo.

c. Pesar con exactitud hasta el mg más próximo alrededor de 2 g de producto en cada crisol.

d. Si la muestra es líquida pre-desecarla sobre baño de vapor para evitar salpicadura durante la fase de carbonización.

e. Colocar los crisoles sobre una placa caliente en vitrina de gases e ir incrementando lentamente la temperatura (Nota 2) hasta que cese el desprendimiento de humo y las muestras aparezcan totalmente carbonizadas.

f. Colocar los crisoles en el interior del horno de mufla, lo más cerca posible del centro, e incinerar durante la noche a 550 ºC.

g. Sacar los crisoles de la mufla y colocarlos en un desecador durante al menos dos horas y dejarlos enfriar. (Las cenizas deben tener aspecto limpio y color blanco. Si se observan trazas de carbón, enfriar el crisol, añadir dos ml de ácido nítrico y agitar con

varilla de vidrio para dispersar la ceniza. Secar sobre baño de vapor y seguidamente retornar al horno de mufla durante 24 horas).

h. Una vez enfriado a temperatura ambiente volver a pesar cada crisol con sus cenizas hasta el mg más próximo.

i. Calcular con diferencia el peso de las cenizas.

CALCULOS:

$$\% \text{ de Ceniza} = \frac{(W2 - W1)}{W3} X\ 100$$

W1 = Peso crisol

W2 = Peso crisol + ceniza

W3 = Peso muestra

B. Determinación de Metales

Preparación de la muestra para determinación de: cadmio y plomo

Una vez eliminada la materia orgánica por incineración seca, el residuo se disuelve en ácido diluido. La solución se pulveriza en la llama de un aparato de absorción atómica y se mide la absorción o emisión del metal objeto de análisis a una longitud de onda específica.

a. Se trató las cenizas con 5 – 10 ml de ácido clorhídrico 6 N hasta mojarlas totalmente y a continuación desecar cuidadosamente sobre placa caliente a temperatura moderada.
b. Añadir 15 ml de ácido clorhídrico 3 N y calentar el crisol sobre la placa caliente hasta que la solución comience justamente a hervir.
c. Enfriar y filtrar a través de papel de filtro hacia un matraz volumétrico (Nota 1) reteniendo en el crisol la mayor cantidad posible de sólidos.
d. Añadir 10 ml de ácido clorhídrico 3 N al crisol y calentar hasta que la solución comience justamente a hervir.
e. Enfriar y filtrar hacia el matraz volumétrico.
f. Lavar el crisol al menos tres veces con agua y filtrar los lavados hacia el matraz.
g. Lavar perfectamente el papel de filtro y recoger los lavados en el matraz.

h. Si se va a determinar cromo añadir 1 ml de solución de peróxido de hidrógeno por 100 ml de solución.
i. Enfriar y diluir el contenido del matraz hasta la señal de enrase con agua.
j. Preparar un blanco tomando las mismas cantidades de los reactivos indicados en las instrucciones a – i.

2.3.5 Calibración del aparato y medida de las muestras

Una vez que las muestras están listas para la lectura, se procederá a la calibración del equipo, se colocaran las lámparas de cátodo hueco de los elementos a determinar y se fijará juntamente con el software del equipo. Luego se procederá a la alineación del quemador con la señal que emite la lámpara, seguidamente se leyó una concentración de un elemento para comparar la absorbancia que emite y poder determinar que el equipo trabaja correctamente, una vez alineado el quemador y optimizado la lámpara, se creó el método y la secuencia de trabajo según los elementos a leer.

Para las lecturas de las muestras, se calibrará el equipo con el blanco, que para el presente caso será la solución de HCl 0,3N. Luego se leerán las diferentes concentraciones para cada estándar y se determinará la curva de calibración del elemento a determinar (la curva es diferente para cada elemento). Seguidamente se leerán las muestras; las lecturas de las absorbancias en nm, por intercepción en la curva patrón del elemento permitirán determinar la concentración presente en cada muestra.

2.4 PLAN DE ANALISIS E INTERPRETACION

El diseño de análisis es de tres repeticiones por cada estándar y cada muestra Los datos se presentaran estadística descriptiva en tablas y gráficos y se determinara el promedio, desviación estándar y coeficiente de variabilidad para cada elemento analizado. Como técnica de modelamiento se procesaran los resultados por el análisis de varianza de un factor (ANOVA), asumiendo que las varianzas son diferentes con un nivel de significancia de $p< 0.05$. Este procedimiento se realizará en el programa estadístico SPSS v 18.0.

2.5. CONSIDERACIONES DE BIOÉTICA

Cabe resaltar, que la cantidad de muestra requerida para los análisis, no involucro grandes cantidades de material vegetal, que haga peligrar la extinción de la especie o atente contra la biodiversidad y las técnicas analíticas son sensibles en ppm, por lo que, el uso de reactivos es mínimo y tampoco representan mayor contaminación del medio ambiente.

CAPITULO IV

4.1.- RESULTADOS

Grafico N ° 01 .-Curva de calibración de Standard de Plomo :

Concentración	
ppb	Absorbancia
0	0.0001
50	0.0011
100	0.0025
200	0.0044

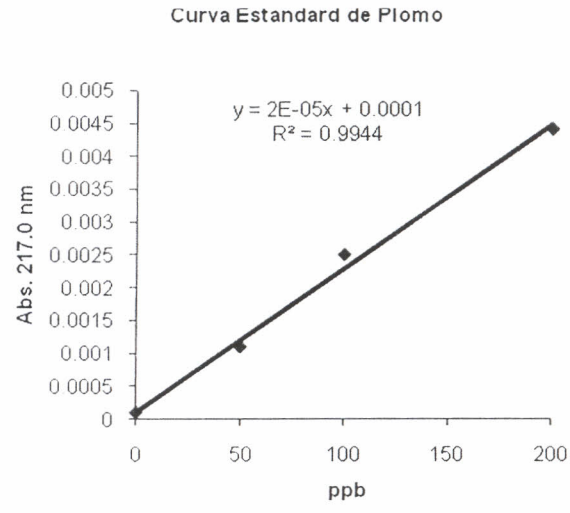


Tabla N° 05.- Concentraciones de Plomo encontradas en ***Myrciaria dubia*** (Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L)Huth.

Muestras(hojas)	Concentraciones (ppm)			Promedio ppm	Desviación
	M1	M2	M3		
Camu camu hoja	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	----
Puspo Poroto hoja	0,297	0,3075	0,3265	0,310	0.01

El plomo, metal que no se le conoce utilidad biológica y es altamente tóxico para los seres vivos, se encontró en *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh, en concentración por debajo de los límites de detección para dicho metal < 0,05 ug/g por absorción atómica de flama y en *Cajanus cajan* (L) Huth de 0,310 µg/g. Ambas concentraciones de plomo en las hojas secas de estas especies botánicas están por debajo del límite máximo permisible (10 µg/g) para recursos herbales [1,4].

Grafico N° 02.- Curva de calibración Standard de cadmio

Calibración del aparato para medición del Plomo

Concentración	
ppb	Abs.
0	0.0001
1	0.0009
3	0.0021
5	0.0032
10	0.0063

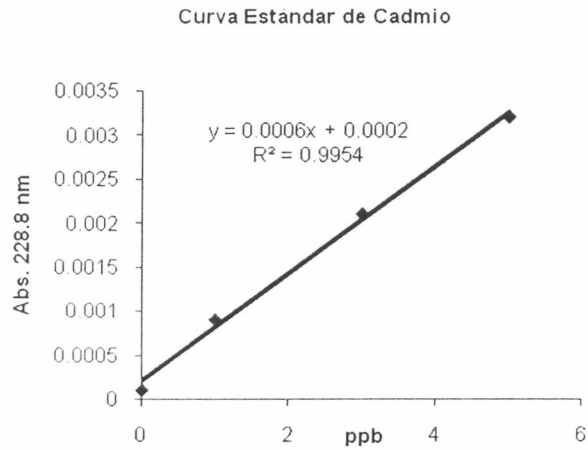


Tabla N° 06.- Concentraciones de Cadmio encontradas en ambas especies en ***Myrciaria dubia*** *(*Kunth) Mc. Vaugh y ***Cajanus cajan*** (L)Huth.

Muestras (hojas)	**Concentraciones**			**Promedio ppm**	**Desviación**
	M1	**M2**	**M3**		
Camu camu	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	----
Puspo poroto	0,13333	0,18333	0,1333 3	0,156	0.03

El cadmio considerado un tóxico moderno de origen industrial, es raro en la naturaleza, y las plantas captan con gran facilidad el cadmio del suelo procedente del agua de precipitaciones e irrigación y de los fertilizantes. El cadmio de pasar al hombre, su acumulación es riesgosa porque su vida media supera los 10 años. En las hojas de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh las concentraciones de cadmio se encontraron por debajo de los límites de detección < 0,001 µg/g y en *Cajanus cajan* (L) Huth se encontró 0,156 µg/g. Para el caso de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh se encontró por debajo de los límites máximos permisibles (0,040 µg/g) [1,4] mientras que *Cajanus cajan* (L) Huth supero los límites máximos permisibles.

Se dice que la mayor concentración de los metales suele estar en las hojas [9], lugar donde se lleva a cabo la mayor actividad metabólica. Esto podría significar que en los otros órganos del *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh y en *Cajanus cajan* (L) Huth (corteza, fruto), que también son muy consumidos por el hombre el contenido sea aún menor.

4.2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Las hojas de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh son usadas como emplasto o en forma de bebida acuosa en enfermedades febriles y está comprobado que el extracto hidroalcoholico presenta actividad antiplasmodial (*Plasmodium falciparum* cepa FCR-3) *in vitro,* además el extracto acuoso ha mostrado efecto protector ante agentes genotóxicos [10], [3].Por lo que conocer la concentración de metales pesados contribuye con un parámetro de calidad de las hojas de esta especie botánica.

La especie *Cajanus cajan* (L) Huth también muy requerida por el valor nutricional de sus granos, en la selva Amazónica peruana sus hojas son consumidas en infusión acuosa fría para combatir el cáncer

Se evaluó plomo y cadmio en las hierbas medicinales debido a su alto grado de toxicidad y al gran consumo de las mismas en los últimos tiempos. Por este motivo se debería asegurar su calidad realizando distintos controles entre los que se encuentran el análisis de metales pesados.

El método de absorción atómica utilizado para la detección de plomo y cadmio es el que utilizan los organismos internacionales para el análisis de la calidad de las hierbas medicinales. Las drogas vegetales analizadas son ampliamente consumidas por la población en forma de infusiones y cocimientos. La evaluación de plomo y cadmio se realizó en la hierba seca.

Ninguna de las 6 muestras de las especies de *Cajanus cajan* (L) Huth y *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh analizadas evidenció concentraciones de plomo superiores al valor límite de 10mg/kg sugerido para hierbas medicinales por la Organización Mundial de la Salud.

Con respecto al cadmio, en drogas vegetales, tampoco se detectaron concentraciones en de *Cajanus cajan* (L) Huth y *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh que excedieron el límite de 0,3mg/kg propuesto para hierbas medicinales por la OMS.

Evaluando los resultados obtenidos con Muñoz (2009)[1] en los cuales el autor determino las concentraciones de plomo y cadmio en hierbas medicinales, donde: ninguna de las 12 muestras de drogas vegetales analizadas por Muñoz superó la concentración de plomo de 10mg/kg para hierbas medicinales sugerida por la OMS. En los cocimientos efectuados con Hydrocotile asiatica L. y tres muestras de diferente procedencia de Ginkgo biloba L.; y en las infusiones realizadas con dos muestras de diferente procedencia de Ginkgo biloba L.

se detectaron niveles de plomo que excedieron el límite de 10µg/l propuesto para líquidos de consumo por la OMS[1]

En dos muestras de *Hydrocotile asiatica* L. de diferente procedencia y en *Fucus vesiculosus* L. se detectaron concentraciones de cadmio que excedieron el límite de 0,3mg/kg propuesto para hierbas medicinales por la OMS. En los cocimientos realizados con *Hydrocotile asiatica* L., *Fucus vesiculosus* L. y en la infusión realizada con *Hydrocotile asiatica* L. se hallaron concentraciones de cadmio que excedieron el límite de 3,0µg/l para líquidos de consumo propuesto por la OMS. [1]

Al igual que nuestro estudio el de Muñoz presento varias plantas que no superaron el limite permisible por la OMS, como también hubieron otras que si excedieron estos.

4.3.- CONCLUSIONES

Se determinó que las concentraciones de plomo en hojas secas tanto de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh, como de *Cajanus cajan* (L) Huth; se encontraron por debajo de los límites máximos permisibles para productos herbales según la OMS.

Se determinó que las concentraciones de cadmio en hojas secas de *Myrciaria dubia* (Kunth) Mc. Vaugh, se encontraron por debajo de los límites detectables para dicho metal, de igual manera en hojas secas de *Cajanus cajan* (L) Huth se encontró concentraciones por debajo de los límites máximos permisibles para productos herbales según la OMS.

Si bien las muestras analizadas no excedieron los límites propuestos por la OMS en algunas de las muestras se observaron concentraciones de plomo y cadmio considerables, evidenciando una contaminación que podría resultar de la actividad antropogénica o natural.

4.4 RECOMENDACIONES

El método utilizado para la determinación de plomo y cadmio por absorción atómica de flama es un método confiable. Sin embargo para ensayos posteriores se podría utilizar espectrofotometría de absorción atómica usando horno de grafito en drogas vegetales pues presenta mayor sensibilidad que la absorción en flama, y se la podría aplicar en cocimientos e infusiones pues la población utiliza en su mayoría estos preparados.

Acerca de los límites de metales pesados en drogas vegetales, se deberían unificar los criterios de aceptación a nivel mundial, ya que sobre estos valores hay una evidente disparidad.

Finalmente, evaluando los resultados obtenidos en las drogas vegetales analizadas surge la necesidad de una mayor intervención por parte de los organismos nacionales de control en lo referente a la calidad de las hierbas medicinales.

Es necesario realizar estudios comparativos de contenido de metales pesados y no metales como el arsénico en los suelos donde se desarrollan estas especies en estudio, con el encontrado en los diferentes órganos de las especies para llegar a mayores conclusiones.

Esta investigación podría iniciar un Proyecto de Crear un listado donde colecte diferentes niveles de metales pesados en plantas de nuestra zona. Asi crear una data para comparar las distintas especies de las mismas familias de plantas de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz N. Determinación de plomo y cadmio en hierbas medicinales. Las tesinas de Belgrano. Universidad de Belgrano. Argentina, 2009.

2. Gurib-Fakim, A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Molecular Aspects of Medicine. 27 1-93. (2006).

3. Caldas E. D. y Machado L. L. Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. [En línea] Food and Chemical Toxicology 42. pp. 599-603 (2004) Disponible en: <http://www.unb.br/fs/far/tox/ publicacoes/fct2004.pdf>

4. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 – 2005. 2002See more at: http://www.elaesi.mx/index.php/temas-de-interes/medicina-alternativa-y-complementarias#sthash.B67KYMVg.dpuf.

5. Álvarez A, Arias Y, Rafael J, Di Bernardo ML, García MY, Yánez C, Mejias R, *et al*. Productos naturales con fines terapéuticos comercializados en Venezuela. RETEL. Revista de Toxicología en Línea. 2008;(15): 35-48.

6. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines. Del Registro Sanitario de los Recursos Naturales de uso en salud y los Requisitos para su obtención. Art. 74°, 75°. Lima- Perú.

7. Pérez M, Monteagudo EE, Boffill MdlÁ, González DM, Méndez R, Verdecía B. Evaluación de la toxicidad aguda por el procedimiento de dosis fijas de un extracto de *Boldoa purpurascens* Cav. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria. Mar 2008; IX(3): 1-6. URL disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63612840005

8. Vidaurre M, Querevalú L, De Los Ríos E, Ruiz S. Características farmacognósticas de las hojas de *Capparis avicennifolia.* Rev. Med. Vallejiana. 2007; 4(2): 121-131.

9. Dwivedi SK, Dey S. Medicinal herbs: a potential source of toxic metal exposure for man and animals India. [En línea] Arch. Environ Health. 2002; 57(3): 229-31. URL disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507176

10. Rengifo, E. (2009): Monografía: Camu camu camu - Myrciaria dubia (H.B.K) Mc Vaugh. Perúbiodiverso. Lima, Perú.

11. Vásquez R. "Flórula de las Reservas Biológicas de Iquitos, Perú" - Missouri Botanical Garden. 1997. Pág 1-1021.

12. RUIZ MURRIETA, Julio (1993). "Alimentos del Bosque Amazónico". Montevideo-Uruguay.

13. DIAZ PAREDES, VICTOR. E. (2007). "Universidad Particular San Martín de Porres". [sitio en Internet]. Disponible en: www.siamazonia.org.pe/ consultado el: 20 de abril. Lima-Perú.

14. Proyectos Agroindustriales de Camu camu. SIMEXSA S.A. Disponible en: http://simexsa.tripod.com/pcamu.htm

15. Tomaro M. L., Benavides M. P., Gallego S. M. Cadmium toxicity in plants. [En línea] Brazilian Journal of Plant Phisiology. Vol. 17 No. 1 (2005) Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S16770420200500010003&script=sci_arttext&tlng=en>

16. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2012. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 25. Nutrient Data Laboratory. URL disponible en http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/4715?qlookup=16101&format=Full&max=25&man=&lfacet=&new=1

17. Lehninger, A. (2009) Bioquímica 18va. Edic. Editorial Omega S.A. Barcelona.

18. Muñoz A. [Internet]. Minerales: Sus principales fuentes alimenticias. 2013. [acceso 23 de mayo del 2013]. Disponible en: http://motivacion.about.com/od/alimentacion/ss/Minerales-Sus-Principales-Fuentes-Alimenticias_11.htm

19. Ojeda E. (2008). Estudio de Dieta Total. Estimación de la ingesta de cadmio en la población de la ciudad de Valdivia, Chile. Valdivia – Chile.

20. Curtis D. Watkins J. (2001). Manual de Toxicología. 5ª Ed. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México.

21. Burgos D. Castillo A., Sandoval M. Robles F. (2007) Determinación de plomo en material de empaque para dulces. Edusfarm, revista de educación superior en Farmacia. Núm. 2.

22. Barragán O. (2008) Estudio de diferentes metodologías para determinar la biodisponibilidad de cadmio y arsénico en suelos y su relación con la concentración en plantas. NOVA Publicación Científica En CIENCIAS BIOMEDICAS – ISSN:1794-2470 Vol.6 N°9 Enero- Junio.

23. Monton-Bermea O. (2006) Contenido de metales pesados en suelos superficiales de la ciudad de Mexico. D. R. Tip Revista Especializada en Ciencias Químico Biológicas Vol. 9 N° 1, pp.45-47.

24. Ley de Plantas Medicinales Peruanas. Boletín Oficial del Estado, n° 11, (12-12-1994).

25. Skoog D. (2000) Análisis Instrumental, México, Ed Interamericana pág. 16-19.

26. Medicina tradicional mexicana (http:/ / www. medicinatradicionalmexicana. unam. mx/ monografia. php?l=3& t=Frijolillo& id=7959).

27. Schilcher H, Peters H. Empfehlung von Richtund Grenzwerten für den maximalen Blei- und Cadmium-Gehalt von Arzneidrogen und daraus pharmazeutischer Zubereitungen. *Pharm Ind* 1990;**52**:916-21.

28. Bekanntmachung von Empfehlungen für Höchstmengen an Schwermetallen bei Arzneimitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft (Arzneimittel-Kontaminanten-Empfehlungen - Schwermetalle). Bundesministerium für Gesundheit; 1991 Oct 17 [German Ministry of Health promulgation].

29. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999(vol 1).

30. Kelp, monograph 1426. Ph. Eur. 6th edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2007(vol 2).

31. World Health Organization, Dept. of Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.

32. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC. Official Journal of the European Union 2005;48(L070):1-16.

33. Commission Regulation (EC) No 149/2008 of 29 January 2008 amending Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council by establishing Annexes II, III and IV setting máximum residue levels for products covered by Annex I thereto. Official Journal of the European Union 2008;51(L058):1-398.

34. Herbal drugs, monograph 1433. Pharmeuropa 2008;20(2):302-3.

35. Commission Regulation (EC) No. 629/2008 amending Regulation (EC) No. 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union ;51(L173):6-9.

36. Gasser U, Klier B, Kühn A, B. Steinhoff .Current Findings on the Heavy Metal Content in Herbal Drugs. Pharmeuropa Scientific Notes 2009-1

37. García A. (2003) Tesis de Maestría. Evaluación Económica de la Comercialización de Plantas de Pasaje Paquito de la ciudad de Iquitos- Perú.

38.

4.6.- ANEXOS

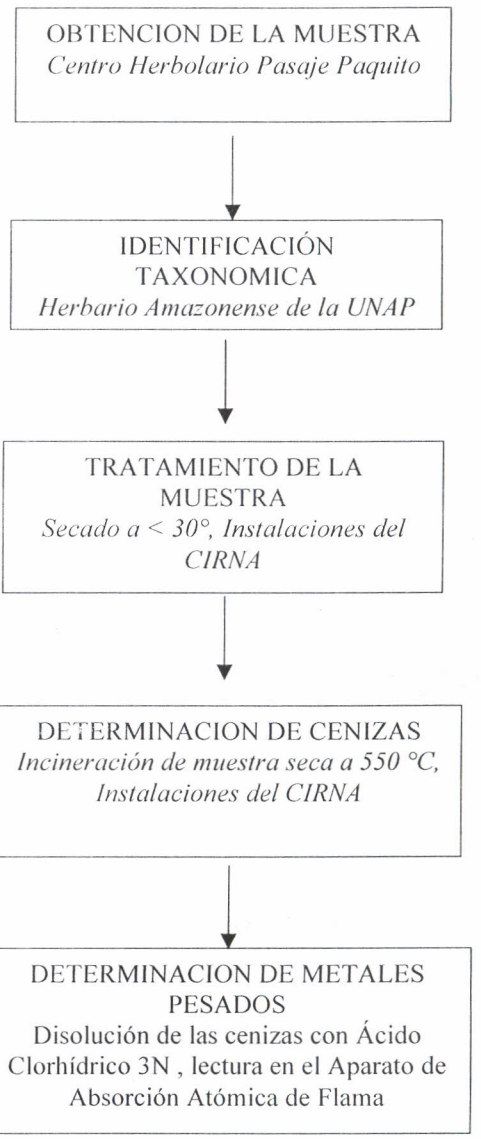
ANEXO 01

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables de estudio.	**Definición conceptual**	**Definición operacional**	**Indicador**	**Índice**
• Cenizas totales	Contenido de minerales presentes en la muestra	Mineralización de la muestra En horno mufla a 505°C	• Porcentaje	mg/100g*
• Metales: -Cadmio. -Plomo.	Elementos sin actividad biologica determinada. Cuya densidad es igual o superior que $5g/cm^3$	Extracción de los metales en medio ácido y determinados por Absorción atómica	• ppm	mg/Kg

ANEXO 02

SECUENCIA DE PROCEDIMIENTOS PRINCIPALES



UNAP

Herbarium Amazonense – AMAZ
Centro de Investigación de Recursos Naturales

CONSTANCIA Nº 33

EL COORDINADOR DEL HERBARIUM AMAZONENSE, AMAZ-CIRNA, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA

HACE CONSTAR:

Que, la muestra botánica presentado por los Bachilleres; **JULIO ENRIQUE PANDURO PAREDES** y **BIANCA VANESSA FIORELLA SORIA BARDALES**, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, son parte del Proyecto de Tesis Titulado: **"EVALUACIÓN DE METALES EN HOJAS DE *Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh** y ***Cajanus cajan* (L.) Huth QUE SE EXPENDEN EN EL CENTRO HERBOLARIO PASAJE PAQUITO DE LA CIUDAD DE IQUITOS"**, la cual fue verificada e identificada en este Centro de Enseñanza e Investigación AMAZ, CIRNA-UNAP, que a continuación se indica:

Familia	Nombre científico	Nombre vulgar
MYRTACEAE	*Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh	"camu camu"
FABACEAE	*Cajanus cajan* (L.) Huth	"puspo poroto"

Se expide la presente constancia al interesado para los fines que se estime conveniente.

Iquitos, 11 de junio del 2014

Atentamente,

Blgo. RICHARD J. HUARANCA ACOSTUPA M.Sc.
Coordinador, AMAZ-CIRNA-UNAP