

# Evaluación de la absorción de mercurio tras la aplicación cutánea de una solución antiséptica de merbromina

Ballesta-Pérez J<sup>1\*</sup>, Nogué-Xarau S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dirección técnica. Lainco, S.A. Rubí (Barcelona)

<sup>2</sup>Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona

**Resumen:** La merbromina es un medicamento derivado del mercurio con una indicación aprobada para su aplicación sobre la piel como antiséptico. El objetivo del estudio es evaluar la capacidad de absorción del mercurio al aplicar una solución de merbromina sobre piel de cerdo. Se estudiaron 8 animales (7 en el grupo experimental y 1 control) en los que se realizaron tres heridas sobre las que se aplicó un antiséptico a base de merbromina o suero salino. Se tomaron muestras de sangre en tiempo cero y a las 2 h, 4 h, 6 h y 24 h después de la exposición. Las concentraciones de mercurio en sangre fueron en todos los casos y muestras inferiores a los 3 µg/L. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las concentraciones de mercurio en sangre entre los tiempos T0-T2, T0-T4, T0-T6 y T0-T24. La aplicación de merbromina es segura desde el punto de vista toxicológico.

**Palabras clave:** Mercurio; merbromina; antiséptico

**Abstract:** *Evaluation of the absorption of mercury after the cutaneous application of an antiseptic solution of merbromine*

Merbromine is a medicine derived from mercury with an approved indication for application to the skin as an antiseptic. The objective of the study is to evaluate the absorption capacity of mercury when applying a merbromine solution on pig skin. Eight animals (7 in the experimental group and 1 control) were studied in which three rounds were made to which an antiseptic based on merbromine or saline solution was applied. Blood samples were taken at zero time and at 2 h, 4 h, 6 h and 24 h after exposure. Blood mercury concentrations were in all cases and samples below 3 µg/L. No statistically significant differences were found when comparing blood mercury concentrations between times T0-T2, T0-T4, T0-T6 and T0-T24. The application of merbromine is toxicologically safe.

**Keywords:** Mercury; merbromine; antiseptic

## Introducción

Desde hace años existe una gran preocupación por los efectos tóxicos que tanto a corto como a medio y largo plazo pueden tener el mercurio y sus derivados sobre la salud de las personas y el medio ambiente. El mercurio es uno de los principales contaminantes del mar mediterráneo y la historia nos demuestra su capacidad tóxica que, en ocasiones, ha tenido efectos epidémicos y devastadores en intoxicaciones de origen alimentario (James et al., 2020), laboral (Bensefa-Colas et al., 2011), cosmético (Chan, 2011) o medicamentoso (Wands, 1974).

Uno de los usos tradicionales de los derivados del mercurio ha sido y es su aplicación sobre la piel como antiséptico. La merbromina es una mezcla de derivados mercuriados y bromados de la fluoresceína (Real Farmacopea Española, 1977). En España está comercializada bajo el nombre de Mercromina Film<sup>®</sup>, conteniendo merbromina al 2% y se presenta al público en varios formatos, sin precisar receta médica (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020). Es un medicamento autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como antiséptico dermatológico. Sus indicaciones son la desinfección de pequeñas heridas superficiales, quemaduras, grietas y rozaduras.

La merbromina tiene un característico color rojo intenso, es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol, acetona y éter. En su estructura química posee un único átomo de mercurio que se encuentra fuertemente ligado al resto de la molécula mediante un

enlace covalente, por lo que son necesarias condiciones muy agresivas, en forma de un pH muy ácido y seguramente también calor, para su liberación. A temperatura ambiente es un producto cristalino y para su uso clínico se presenta en forma de una solución acuosa, ligeramente alcalina.

La merbromina podría absorberse por vía cutánea si la piel presentase soluciones de continuidad, por lo que existe un riesgo potencial de toxicidad por mercurio, aunque dada su alta solubilidad la eliminación por orina es mayoritaria y por tanto el riesgo muy bajo (Nutall, 2004). En la práctica clínica esta situación solo se ha descrito en el periodo perinatal al aplicar este producto a paciente con onfalocelo, un defecto fetal en la pared abdominal que provoca una evisceración de asas intestinales, con una gran superficie a desinfectar y por tanto grandes cantidades del producto deben ser aplicadas (Bruzzi et al., 1999; Mulins y Horowitz, 1999).

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la posible absorción de mercurio al aplicar una solución de merbromina sobre piel de cerdo.

## Material y métodos

El tratamiento experimental consistió en la administración por vía cutánea del medicamento Mercromina Film<sup>®</sup> y el tratamiento de control consistió en administrar una solución de cloruro sódico al 0,9% por la misma vía y, en ambos casos, sobre piel de cerdo. El estudio experimental se realizó en el Centro de Recerca Biomèdica *Specific Pig* de El Prat de Llobregat (Barcelona) y los análisis de sangre se realizaron en el *Eurofins Pharma Quality Control* en Glostrup (Dinamarca). El método analítico para la cuantificación del mercurio en sangre fue la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) y con un límite de detección de 0,2 µg/L. Dado que en función de las particularidades de las muestras cada resultado podía tener un nivel de precisión diferente, se han considerado en el análisis todos los resultados cuya precisión permitiera detectar niveles inferiores a 2 µg/L.

Los animales se afeitaron y depilaron a nivel retro escapular, cerca de la espina dorsal en un área aproximada de entre un 0,5 % y un 1 % de su superficie corporal. Justo antes de la administración del producto, se realizaron tres heridas de 5 cm de largo, separadas entre ellas por una distancia de 0,5 cm. Sobre la zona en cuestión se aplicó una única dosis de 0,5 ml del antiséptico o de la solución fisiológica citada. Después de la primera extracción de sangre se cubrió la zona con un vendaje apropiado (Acrylastic<sup>®</sup>, Beiersdorf, Hamburg, Alemania) que se retiró después de la última extracción. Todas las muestras de sangre fueron debidamente etiquetadas y almacenadas a una temperatura entre 2°C y 8°C hasta su recepción por el laboratorio.

El estudio se realizó con 8 animales; en 7 de ellos se aplicó una dosis única de 0,5 ml de Mercromina Film<sup>®</sup>, y en uno de ellos una única dosis de la solución salina al 0,9 %. Se tomaron muestras de sangre en una vena de la oreja en los siguientes tiempos: T0: antes de la aplicación del producto. T2: dos horas después de su aplicación. T4: cuatro horas después de su aplicación. T6: seis horas después de su aplicación y T24: veinte-y-cuatro horas después de su aplicación.

Durante todo el procedimiento, los animales se mantuvieron en el estabulario con una dieta estándar, agua *ad libitum* y temperatura, humedad y ciclos de luz controlados. Los cerdos eran de sexo femenino y de unos 65 kg de peso. No hubo opción para aplicar un método alternativo y evitar la utilización de animales. No se aplicaron analgésicos ni anestésicos porque se consideró que su utilización era más traumática para el animal que el procedimiento en sí mismo.

\*e-mail: jballesta@lainco.es

El análisis estadístico se ha realizado con el software: SAS v9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC (USA) y se ha tomado como nivel de significación el valor de 0,05. Debido a que todos los resultados estuvieron por debajo del límite de cuantificación, el análisis se ha realizado a partir del límite individual de cuantificación. Este criterio proporciona resultados válidos siempre y cuando la distribución de los valores reales por debajo de los límites de cuantificación sea similar en todos los análisis. Adicionalmente, se ha realizado un análisis considerando el peor escenario (suponiendo que los niveles de mercurio a tiempo 0 son nulos y para el resto de los tiempos los valores máximos cuantificados).

## Resultados

Las 40 muestras analizadas mostraron en todos los casos concentraciones de mercurio en sangre inferiores a 3 µg/L en cualquiera de los tiempos evaluados (desde T0 a T24) y tanto en el grupo de animales tratados con merbromina como en el control. La Tabla 1 muestra en detalle las concentraciones de mercurio en sangre halladas en el grupo experimental y en el control, en los diversos tiempos en que se tomaron las muestras dentro de las primeras 24 horas.

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas al comparar las concentraciones de mercurio en sangre entre los tiempos T0-T2, T0-T4, T0-T6 y T0-T24.

**Tabla 1.** Concentración de mercurio en sangre (µg/L) tras la aplicación cutánea de merbromina en el grupo experimental y tras aplicar una solución de cloruro sódico en el control.

Animal	Grupo	T0	T2	T4	T6	T24
1	Merbromina	<1	<2	<1	<0,2	<0,2
2	Merbromina	<1	<0,3	<0,2	<0,2	<0,2
3	Merbromina	<0,4	<0,3	<0,2	<0,2	<0,2
4	Merbromina	<0,3	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
5	Merbromina	<0,3	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
6	Merbromina	<0,4	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
7	Merbromina	<0,3	<0,2	<0,4	<0,4	<0,4
8	Cloruro sódico	<3	<2	0,5	<0,4	<0,4

T0: Antes de la aplicación del producto. T2: 2 horas después de su aplicación. T4: 4 horas después de su aplicación. T6: 6 horas después de su aplicación. T24: 24 horas después de su aplicación.

## Discusión

Los resultados presentados muestran que la capacidad de absorción de mercurio por la aplicación tópica de merbromina es prácticamente nula, ya que en ninguna de las 28 muestras analizadas tras la aplicación del antiséptico y obtenidas a las 2, 4, 6 y 24 horas se han alcanzado concentraciones de mercurio  $\geq 2$  µg/L, cifra muy inferior a la de la población general.

Diversos estudios realizados en España muestran que su población tiene mercurio en su sangre (concentración media: 5,38 µg/L), incluyendo a mujeres gestantes (concentración media: 3,90 µg/L) y cordón umbilical (concentración media: 6,72 µg/L) (García-Esquinas et al., 2013). En otro estudio realizado en cuatro Comunidades Autónomas, la concentración media de mercurio en la sangre del cordón umbilical fue de 8,4 µg/L (Llop et al., 2012). En la población general, la concentración de mercurio en sangre suele ser inferior a los 10 µg/L (y habitualmente inferiores a los 5 µg/L), pero estas cifras dependen mucho de la dieta que haga el paciente.

Pero la literatura médica demuestra que, en algunas condiciones muy particulares, la merbromina podría absorberse y alcanzarse concentraciones elevadas de mercurio en sangre. Una de estas circunstancias, y prácticamente la única, es la cura tópica de grandes onfalocelos (Clark et al., 1982).

El uso tópico de la merbromina debe restringirse a las indicaciones aprobadas en su prospecto, es decir, la desinfección de pequeñas heridas superficiales, quemaduras, grietas o rozaduras, aplicándolo 2-3 veces al día. Por la bibliografía revisada, no se aconseja su utilización en los casos de onfalocelo.

## Conclusiones

La aplicación cutánea de merbromina en las condiciones descritas, no comporta ningún aumento significativo de la concentración de mercurio en sangre, manteniéndose estas cifras en todo momento en un rango considerado no tóxico que, de hecho, es el habitual en la población general. Por ello, la utilización de este antiséptico es segura desde el punto de vista toxicológico.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Merbromina Film®. Prospecto. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/49319/P\\_49319.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/49319/P_49319.pdf). Consultado el 24 de junio de 2020.
2. Bensefa-Colas L, Andujar P, Descatha A. Mercury poisoning. Rev Med Interne. 2011; 32:416-24.
3. Bruzzini D, Cullen N, Henretig F. Mercury poisoning of a neonate with major omphalocele. J Toxicol-Clin Toxicol 1999; 37: 623.
4. Chan TY. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products. Clin Toxicol (Phila). 2011; 49: 886-91.
5. Clark JA, Kasselberg AG, Glick AD, O'Neill JA. Mercury poisoning from merbromin therapy of omphalocele. Clin Pediatr (Phila) 1982; 21: 445-7.
6. García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández-Navarro P, Fernández MA, de Paz C, Pérez-Meixeira AM et al. Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. BMC Public Health 2013; 13: 841-52.
7. James AK, Nehzati S, Dolgova NV, Sokaras D, Kroll T, Eto K et al. Rethinking the Minamata tragedy: What mercury species was really responsible? Environ Sci Technol. 2020; 54:2726-33.
8. Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I et al. Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain: Study of potential modifiers. Am J Epidemiol 2012; 175: 451-65.
9. Mullins ME, Horowitz BZ. Iatrogenic neonatal mercury poisoning from mercurochrome treatment of a large omphalocele. Clin Pediatr (Phila) 1999; 38: 111-2.
10. Nuttall KL. Interpreting mercury in blood and urine of individual patients. Ann Clin Lab Sci. 2004; 34: 235-50.
11. Real Farmacopea Española. Merbromina. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1997; pág 2149.
12. Wands JR, Weiss SW, Yardley JH, Maddrey WC. Chronic inorganic mercury poisoning due to laxative abuse. A clinical and ultrastructural study. Am J Med. 1974; 57:92-101.