

Eficacia y seguridad de repelentes de mosquitos para uso humano disponibles en Uruguay

Dra. Maynés López, Stephanie Viroga, Camila Ramos, Carolina Amigo, Noelia Speranza.

Centro de Información de Medicamentos, Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Facultad de Medicina, UdelaR.

Existe una creciente preocupación en las Américas por la expansión de enfermedades transmitidas por vectores, especialmente las transmitidas por mordeduras de mosquito. Los vectores son organismos vivos que transmiten enfermedades infecciosas al ser humano. El principal problema de estas infecciones radica en su fácil diseminación, en la ausencia de tratamientos específicos para muchas de estas enfermedades y en la falta de desarrollo de vacunas para la prevención de algunas de ellas. Entre las enfermedades más conocidas transmitidas por mosquitos se destaca por su actual aumento las transmitidas por el mosquito *Aedes aegypti*: dengue, chikungunya y virus zika.

Las políticas sanitarias de prevención de enfermedades transmitidas por vectores apuntan clásicamente al control del vector como medio de control de la transmisión de la enfermedad. En nuestro medio si bien no contamos con casos autóctonos de las enfermedades mencionadas, sí contamos con el vector que las trasmite. Es por tanto que la prevención y el control dependen de la reducción del número de mosquitos a través de la reducción de sus fuentes (eliminación y modificación de los lugares de cría) y de la disminución de los contactos entre los mosquitos y las personas.

Dentro de las recomendaciones realizadas por el centro de control y prevención de enfermedades (CDC) para evitar mordeduras por mosquitos se destacan el uso de insecticidas ambientales, mosquiteros, ropa gruesa y que cubra la máxima superficie corporal posible, y es uso de repelentes autorizados por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido en los últimos años el desarrollo de vacunas contra estos virus. Recientemente se ha desarrollado y aprobado una vacuna contra el dengue, aún no registrada en nuestro país.

Los repelentes son sustancias sintéticas o derivadas de plantas que se aplican de forma tópica para repeler a los insectos, sin efecto insecticida.

Aquellos autorizados por la EPA para prevención de mordedura por mosquito son los que contienen: dietiltoluamida (DEET), aminopropionato (IR3535), aceite de limón extraído de la hierba *Cymbopogon citratus* o Aceite de eucalipto (*Eucalyptus citridora*) mejor conocidos como citronela, y picaridina.

En Uruguay se encuentran disponibles para uso tópico tres sustancias repelentes: DEET, aminopropionato y citronela.

Tabla 1. Concentraciones de DEET disponibles

Concentración	Marca comercial
7,0%	Off family spray®
7,5%	Country® repelente para insectos spray Explorador® repelente familiar spray y gel Off family crema® Off kids crema®

Concentración	Marca comercial
	Picafin® crema y loción
15,0%	Hunter® repelente para insectos roll-on Keenea® aerosol Off family aerosol® Bioset® aerosol, barra con alcohol, barra sin alcohol, crema, gel, spray Super® repelente gel
25,0%	Off extra duración aerosol® Off family extra duración crema®

Aminopropionato (IR3535) se encuentra disponible bajo la marca comercial Johnson's baby loción®. Citronela (aceite de limón extraído de la hierba *Cymbopogon citratus*) se encuentra disponible bajo las marcas registradas Repelex® aerosol y loción y Pulsera chau mosquito®. También se encuentran en el mercado asociaciones de repelentes.

DEET proporciona una eficacia repelente cuya duración depende de la concentración del principio activo. Así, cada incremento aproximado de un 5% en la concentración, aumenta 1 hora la duración de la eficacia repelente. El beneficio más significativo de DEET es su capacidad de repeler insectos y garrapatas al interferir con los quimiorreceptores que lo atraen al huésped. DEET proporciona una eficacia repelente cuya duración depende de la concentración del mismo. En nuestro país se comercializa en variadas concentraciones pero debe tenerse en cuenta que concentraciones mas allá del 40% no ofrecen protección mas allá 8 horas.

Estudios en animales y clínicos, tanto observacionales como intervencionistas, no han encontrado evidencia de efectos adversos graves con el uso de DEET como repelente. Efectos leves vistos en estudios animales se han asociado a grandes dosis y a utilización sistémica. Los riesgos siempre deben compararse con la reducción o prevención de enfermedades graves e incluso fatales, como pueden llegar a ser las producidas por estos virus, por lo que el balance riesgo beneficio suele ser favorable. Las intoxicaciones con DEET son raras y han sido asociadas a su ingestión accidental, o al uso crónico y excesivo. Es irritante de mucosas, por lo que no se recomienda su uso en mucosas, ojos o piel lesionada. Es poco frecuente la producción de urticaria y dermatitis. Su ingestión puede causar náuseas, vómitos y dolor abdominal, que también pueden verse luego de una excesiva exposición cutánea. En su empleo tópico sus efectos adversos sistémicos están relacionados con la cantidad absorbida a la sangre. Después de 6 horas de administración cutánea, en la circulación aparece entre 9% y 56% de la concentración.

Se han reportado casos raros de toxicidad neurológica (encefalopatía, convulsiones, movimientos anormales). No se conoce el mecanismo de ésta, planteándose por estudios in vitro un efecto inhibitorio leve y reversible de la colinesterasa. Estos efectos ocurren frente a la ingesta oral o a la exposición cutánea extensa diaria a altas concentraciones, más comúnmente en niños.

No existe una dosis tóxica humana establecida. Reportes de casos evidencian que la ingestión de 25 ml de 50% de DEET en un niño de 1 año determinaron toxicidad severa y de 50 ml de DEET 100% en un adulto toxicidad severa y muerte. En Estados Unidos existe un sistema de registro post comercialización de los posibles efectos adversos atribuidos al uso de DEET. Desde el año 1995 al 2001 se registraron 296 casos de efectos adversos moderados a severos, de los cuales 14,5% se clasificaron como probables y 65% como posibles, no pudiendo determinar causalidad en los restantes.

En relación a su uso en niños, la Academia Americana de Pediatría recomienda que las formulaciones para niños sean con concentraciones menores a 10% de DEET. Se recomienda su uso como profilaxis durante períodos cortos de tiempo, no habiendo sido estudiado su uso crónico o subcrónico. En regiones endémicas se recomienda el uso una vez al día en niños mayores de 6 meses, 2 aplicaciones diarias en niños entre 1 y 12 años y más allá de los 12 años 3 aplicaciones diarias.

La seguridad en embarazadas fue valorada en un ensayo clínico randomizado que incluía embarazadas del segundo y tercer trimestre para determinar la eficacia de los repelentes contra la malaria en esta población. Este estudio evaluó casi 900 pacientes y no se observaron efectos neurológicos, gastrointestinales ni dermatológicos. DEET fue detectado en sangre de cordón en 8% de las pacientes, sin registro de afectación fetal en el desarrollo o crecimiento. No hay estudios de la exposición durante el primer trimestre, sin embargo en animales la administración de altas dosis orales en las primeras semanas de gestación no evidenció teratogénesis. Tampoco hay evidencia de efectos adversos en neonatos de madres en lactancia expuestas al DEET como repelente.

Aminopropionato ofrece una protección de duración similar o ligeramente inferior a la de DEET y su espectro de actividad es menor, ya que es muy poco eficaz contra garrapatas y su eficacia contra mosquitos de la especie *Anopheles* es dudosa. En nuestro país se comercializa principalmente como repelente de mosquitos para uso infantil. No existen datos de seguridad en publicaciones médicas de aminopropionato.

Los repelentes basados en citronela son poco eficaces, siendo la duración de su efecto menor a una hora. Los repelentes comercializados en forma de pulseras impregnadas de DEET o citronela, a distintas concentraciones, no tienen eficacia alguna, contabilizándose mordeduras de insecto a partir de los 4 centímetros de distancia desde la pulsera. No se encontraron datos respecto a su seguridad.

Recomendaciones

- Los repelentes disponibles en nuestro medio son eficaces para evitar mordeduras de mosquitos de la especie *Aedes*, debiéndose aplicarse sobre piel sana y evitar el contacto con las mucosas.
- Existe evidencia de que DEET es seguro, incluso en poblaciones especiales como embarazadas y niños mayores de 6 meses, siempre que se utilice según las recomendaciones.

Referencias bibliográficas:

- Enfermedades transmitidas por vectores. Nota descriptiva N°387 Marzo 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>
- Zika virus. Centers of disease Control and prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/resources/index.html>
- Gimenez S. Repelentes de insectos.. Farmacia profesional. Vol. 19, Núm. 6, Junio 2005.
- United States Environmental Protection Agency. Disponible en: <http://www.epa.gov/insect-repellents>
- Chen-Hussey V. Behrens r. Logan JG. Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). Parasit Vectors. 2014 Jun 3;7:173.
- Gideon Koren, Doreen Matsui, Benoit Bailey. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women CMAJ 2003;169(3):209-12.
- T.G. Osimitz a , J.V. Murphy b , L.A. Fell c , B Adverse events associated with the use of insect repellents containing N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). Regulatory Toxicology and Pharmacology 56

(2010) 93–99.

- Sorge F. Prevention with repellent in children. *Arch Pediatr.* 2009 Oct;16 Suppl 2:S115-22.
- R. Mcgready, K. Hamilton, J. Simpson, T. Cho, C. Luxemburger, R. Edwards, et al. Safety of the insect repellent n, n-diethyl-m-toluamide (deet) in pregnancy. *am. j. trop. med. hyg.*, 65(4), 2001, pp. 285–289.
- G. Koren, D. Matsui, B. Bailey. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 2003;169(3):209-12.