

## Piretrinas

### ASPECTOS DESTACADOS

Fuertemente lipófilo

El piretro bruto es un alérgeno dérmico y respiratorio.

Se absorbe fácilmente por el tubo digestivo y por las membranas pulmonares.

Toxicidad relativamente baja para los mamíferos

### SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dermatitis de contacto

Rinitis, asma

### TRATAMIENTO

Antihistamínicos

Epinefrina para la anafilaxia según sea necesario

Corticosteroide tópico para la dermatitis de contacto

Lavado de ojos según sea necesario

Considere el vaciado gástrico o la adsorción de carbón.

## CAPÍTULO 4

# Piretrinas y piretroides

## PIRETRINAS

El piretro es el extracto de oleoresina de las flores secas del crisantemo. El extracto contiene aproximadamente un 50 % de ingredientes insecticidas activos conocidos como "piretrinas". Los ésteres cetoalcohólicos de los ácidos crisantémico y piretroico se conocen como "**piretrinas**", "**cinerinas**" y "**jasmolinas**". Estos ésteres fuertemente lipófilos penetran rápidamente en muchos insectos y paralizan su sistema nervioso. Tanto el extracto de piretro bruto como las piretrinas purificadas se encuentran en varios productos comerciales, comúnmente disueltos en destilados de petróleo. Algunos se envasan en recipientes presurizados ("bombas contra insectos"), generalmente en combinación con los sinergistas butóxido de piperonilo y n-octil bicicloheptano dicarboximida. Los sinergistas retardan la degradación enzimática de las piretrinas. Los productos de piretro y piretrina se utilizan principalmente para el control de plagas en interiores. No son lo suficientemente estables a la luz y al calor como para permanecer como residuos activos en los cultivos. Los insecticidas sintéticos conocidos como "piretroides" (químicamente similares a las piretrinas) tienen la estabilidad necesaria para aplicaciones agrícolas. Los piretroides se abordan por separado a continuación.

## Toxicología

El **piretro bruto** es un alérgeno dérmico y respiratorio, probablemente debido en mayor medida a ingredientes no insecticidas. Después de la exposición, se han producido dermatitis de contacto y reacciones respiratorias alérgicas (rinitis y asma).<sup>1-</sup><sup>2</sup> También se han informado casos de reacciones anafilácticas<sup>3</sup> y neumoníticas<sup>4</sup>. Los síntomas pulmonares pueden deberse a la inhalación de los vehículos de hidrocarburos de los insecticidas. Las piretrinas refinadas son probablemente menos alérgicas, pero parecen conservar algunas propiedades irritantes o sensibilizantes.

Las **piretrinas** se absorben a través del tubo digestivo y de las membranas pulmonares, pero solo un poco a través de la piel intacta. Son hidrolizadas eficazmente a productos inertes por las enzimas hepáticas de los mamíferos. Esta rápida degradación, combinada con una biodisponibilidad relativamente baja, quizá explica en gran parte su toxicidad relativamente baja para los mamíferos. Los perros alimentados con dosis extraordinarias presentan temblores, ataxia, dificultad para respirar y salivación. Rara vez se ha observado una neurotoxicidad semejante en humanos, incluso en personas que han tenido un contacto prolongado por el uso de piretrinas para el control de piojos del cuerpo o que han ingerido piretro como antihelmíntico.

En casos de exposición humana a productos comerciales, se debe tener en cuenta la posible función de otros tóxicos en los productos. Los sinergistas butóxido de piperonilo y n-octil bicicloheptano dicarboximida tienen un bajo potencial tóxico en humanos, lo cual se aborda con más detalle en el **Capítulo 19, Pesticidas, disolventes y adyuvantes varios**. Sin embargo, los vehículos de hidrocarburos pueden tener una toxicidad significativa. Las piretrinas por sí mismas no inhiben las enzimas colinesterasas.

## Confirmación de la intoxicación

Actualmente, no hay pruebas prácticas para los metabolitos de la piretrina o para los efectos de la piretrina en enzimas o tejidos humanos.

## Tratamiento de la toxicosis por piretrina o piretro

1. Utilice antihistamínicos, que son eficaces para el tratamiento de la mayoría de las reacciones alérgicas. Las reacciones asmáticas graves, especialmente en personas con predisposición, pueden requerir la administración de agonistas  $\beta$  mediante inhalación o de corticosteroides sistémicos. Se debe evitar la exposición por inhalación en el futuro.
2. En el caso de las reacciones de tipo anafilaxia, use epinefrina subcutánea, epinefrina y soporte respiratorio según sea necesario.<sup>3</sup>
3. En el caso de la dermatitis de contacto, administre preparaciones tópicas de corticosteroides durante un período prolongado, según sea necesario, bajo la supervisión de un médico. Se debe evitar el contacto a futuro con el alérgeno.
4. Elimine la contaminación ocular enjuagando los ojos con abundante agua limpia o solución salina. Si la irritación persiste, se debe obtener atención oftalmológica especializada.
5. Trate las manifestaciones tóxicas causadas por otros ingredientes de acuerdo con sus respectivas acciones tóxicas, independientemente de los efectos relacionados con la piretrina.
6. Aunque la mayoría de las ingestiones de productos con piretrina presentan poco riesgo, si se ha ingerido una gran cantidad de material que contiene piretrina y se atiende al paciente dentro de 1 hora, se debe considerar el vaciamiento gástrico. Si se lo atiende más tarde, o si se realiza un vaciado gástrico, considere la administración de carbón activado como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

## PIRETROIDES

Estos insecticidas sintéticos modernos son químicamente semejantes a las piretrinas naturales, pero los piretroides están modificados para aumentar la estabilidad en el entorno natural. En la actualidad, se utilizan ampliamente en la agricultura, en hogares y jardines, y para el tratamiento de enfermedades ectoparasitarias. Ha habido un uso cada vez mayor de estos agentes a medida que el uso de pesticidas organofosforados se vuelve más restringido.<sup>5</sup>

## Toxicología

Aunque ciertos **piretroides** presentan una gran neurotoxicidad en animales de laboratorio cuando se administran por inyección intravenosa y algunos son tóxicos por vía oral, la toxicidad sistémica por inhalación y por absorción dérmica es baja. Si bien la absorción limitada puede explicar la baja toxicidad de algunos piretroides, la rápida biodegradación por las enzimas hepáticas de los mamíferos (hidrólisis y oxidación de ésteres) es probablemente el principal factor responsable de este fenómeno.<sup>6,7</sup> Se ha demostrado que las ratas neonatales tienen una menor capacidad para metabolizar y excretar piretroides. Se ha informado que la  $LD_{50}$  para ratas destetadas con deltametrina es de 12 mg/kg, mientras que la  $LD_{50}$  en adultas es de aproximadamente 80 mg/kg. Con estas dosis, los niveles cerebrales de deltametrina al morir son equivalentes tanto en ratas destetadas como en ratas adultas.<sup>8</sup> La mayoría de los metabolitos de los piretroides se excretan rápidamente, al menos en parte, por los riñones.

Se han evaluado múltiples mecanismos y objetivos para determinar la toxicidad en los mamíferos. En concentraciones tan bajas como  $10^{-10}$  M en sistemas *in vitro*, los piretroides alteran los canales de sodio y cloruro, y causan la liberación de norepinefrina. En concentraciones de alrededor de  $10^{-7}$  M, se producen despolarización de la membrana y apoptosis, así como otros efectos celulares. En estudios con animales de laboratorio, esto da como resultado un estado de hiperexcitabilidad a exposiciones más bajas y, posteriormente, despolarización,

### Piretrinas

## PRODUCTOS COMERCIALES

Aquacide

Black Flag

Chemsico

Evercide

Hot Shot Flea Killer

Prentox

Purge

Pyrocide Fogging  
Concentrate

Raid Ant & Roach Killer

Raid Fogger

Supra-Quick Flea & Tick  
Mist

#### Piretroides

## ASPECTOS DESTACADOS

Baja toxicidad sistémica por inhalación y por vía dérmica

Sitios de acción: canales de sodio y cloruro, GABA, acetilcolina nicotínica, receptores periféricos de benzodiazepinas

El tipo I (p. ej., permetrina) generalmente no contiene un grupo ciano.

El tipo II (p. ej., cipermetrina, fenvalerato) siempre contiene un grupo ciano.

Las intoxicaciones agudas de tipo II son generalmente más graves.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Tipo I: temblor ligero, hiperexcitabilidad refleja

Tipo II: salivación intensa, hiperexcitabilidad, coreoatetosis

Puede incluir mareos, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, diarrea.

Se puede informar escozor, ardor, picazón, hormigueo y entumecimiento de la piel.

Casos graves: edema pulmonar, convulsiones, coma

## TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Trate las convulsiones según sea necesario.

bloqueo de la conducción y muerte celular a niveles muy elevados de exposición.<sup>7</sup> Además de los sitios de acción de los canales de calcio y sodio, muchos otros sitios descritos incluyen receptores GABA (consulte los efectos de tipo II a continuación), receptores nicotínicos de acetilcolina y receptores periféricos de benzodiazepinas. También se ha demostrado que alteran el transporte de electrones mitocondriales.<sup>9</sup>

Estos efectos discretos en diferentes niveles y la relativa resistencia de los mamíferos a estos agentes explican los síndromes típicos de la intoxicación humana. Sin embargo, se ha planteado la posibilidad de muerte neuronal con exposición prenatal o con dosis repetidas en adultos.<sup>7</sup> La posible disminución de la capacidad del feto para metabolizar estos agentes podría causar niveles más altos en el cerebro en desarrollo, con la consiguiente neurotoxicidad.

Los piretroides se dividen en dos tipos en función de los hallazgos clínicos en casos de sobredosis. Los piretroides de tipo I, como la **permetrina**, generalmente no contienen un grupo ciano, mientras que la mayoría de los piretroides de tipo II, como la **cipermetrina** y el **fenvalerato**, siempre lo contienen.<sup>10</sup> Ambos tipos muestran un marcado estímulo de liberación de catecolaminas desde las glándulas suprarrenales en casos de sobredosis. Esta liberación de epinefrina y norepinefrina produce síntomas simpáticos marcados.

Ha habido informes recientes de enfermedades causadas por estos agentes. En un informe de 466 episodios de enfermedades y lesiones relacionadas con nebulizadores de liberación total, se observa que 8 de los 10 principios activos más comúnmente informados en estos episodios son compuestos piretroides, lo que representa el 86 % de todos los episodios informados.<sup>11</sup> De estos casos, el 18 % se informó como de gravedad moderada y el 2 % se clasificó como de gravedad alta.

## Signos y síntomas de intoxicación

Las intoxicaciones agudas de tipo II son generalmente más graves que las de tipo I.<sup>10</sup> Se ha descrito que la intoxicación de tipo I se caracteriza por temblor leve y por hiperexcitabilidad refleja. Con una intoxicación de tipo II, suelen presentarse salivación intensa, hiperexcitabilidad y coreoatetosis. Otros signos y síntomas de toxicidad incluyen sensación facial anormal, mareos, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, diarrea e irritabilidad al sonido y al tacto. En casos más graves, se puede presentar edema pulmonar, fasciculaciones musculares, convulsiones y coma. Una ingestión grande (200 a 500 ml) de formulaciones concentradas puede provocar coma y convulsiones en 20 minutos. Los síntomas iniciales después de la ingestión incluyen eventos digestivos (p. ej., dolor abdominal, vómitos y diarrea) generalmente dentro de los 10 a 60 minutos. De 573 casos revisados en China, 51 incluyeron alteraciones de la conciencia y 34 incluyeron convulsiones. De esos 85 casos sintomáticos, solo 5 se debieron a la exposición ocupacional.<sup>12</sup>

Un informe de enfermedades en 27 trabajadores agrícolas y 4 socorristas se relacionó con la deriva del pesticida piretroide **ciflutrina**.<sup>13</sup> En este episodio, los síntomas informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (96 %), náuseas (89 %), irritación ocular (70 %), debilidad muscular (70 %), ansiedad (67 %) y dificultad para respirar (64 %).<sup>13</sup>

Aparte de la toxicidad del sistema nervioso central, algunos piretroides causan parestesia grave cuando líquidos o materiales volátiles entran en contacto con la piel humana. Estos síntomas son más comunes con la exposición a los piretroides de tipo II que con los de tipo I.<sup>6</sup> Las sensaciones se describen como escozor, ardor, picazón y hormigueo, que avanzan hasta el entumecimiento.<sup>12, 14, 15</sup> La piel del rostro parece ser la más comúnmente afectada, pero a veces se ven afectadas las manos, los antebrazos y el cuello. La sudoración, la exposición al sol o al calor, y la aplicación de agua potencian las sensaciones desagradables. A veces, el efecto parestésico se observa a los pocos minutos después de la exposición, pero es más común un retraso de 1-2 horas en la aparición de los síntomas.<sup>14, 16</sup> Las sensaciones rara vez persisten más de 24 horas.<sup>7</sup> Cuando se informan parestesias, se observa poca o ninguna reacción inflamatoria; se supone que el efecto resulta del contacto de los piretroides con las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel. La reacción parestésica no es de naturaleza alérgica, aunque se han descrito sensibilización y respuestas alérgicas como un fenómeno

independiente de la exposición a piretroides. Sin embargo, las respuestas alérgicas son menos probables con los piretroides que con las piretrinas. La raza, el tipo de piel y la predisposición a las enfermedades alérgicas no afectan la probabilidad ni la gravedad de la reacción.

Las personas tratadas con permetrina por infestaciones de piojos o pulgas a veces experimentan picazón y ardor en el lugar de la aplicación, pero esto es principalmente una exacerbación de las sensaciones causadas por los propios parásitos y no es típico de la reacción parestésica descrita anteriormente.

Los piretroides no son inhibidores de la colinesterasa. Sin embargo, ha habido algunos casos en los que la intoxicación por piretroides se ha diagnosticado erróneamente como intoxicación por organofosforados debido a la aparición de signos semejantes.<sup>7, 12</sup> También hay informes de intoxicaciones mixtas en las que el diagnóstico inicial de intoxicación por organofosforados tuvo que ser reconsiderado cuando la respuesta a la atropina fue más rápida y completa de lo previsto.<sup>16</sup>

### Confirmación de la intoxicación

Los metabolitos piretroides se pueden medir en la orina; sin embargo, esto no está disponible habitualmente para los pacientes con intoxicación aguda. Se han detectado los siguientes metabolitos en trabajadores expuestos: ácido cis- y trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, ácido cis-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, ácido 3-fenoxibenzoico y ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico.<sup>17</sup>

### Tratamiento de la toxicosis por piretroides

Descontamine la piel rápidamente con agua y jabón, tal como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**. Si se producen efectos irritantes o parestésicos, consulte a un médico. Debido a que la volatilización de los piretroides aparentemente explica la parestesia que afecta el rostro, se deben tomar medidas significativas (ventilación, mascarilla protectora y capucha) para evitar el contacto del vapor con el rostro y los ojos. Las preparaciones de aceite de vitamina E (acetato de dl-alfa-tocoferilo) son excepcionalmente eficaces para prevenir y detener la reacción parestésica.<sup>14, 18</sup> Son seguras para su aplicación sobre la piel en condiciones de campo. El aceite de maíz es relativamente eficaz, pero los posibles efectos secundarios con el uso continuo lo hacen menos adecuado. La vaselina es menos eficaz que el aceite de maíz, y el óxido de zinc empeora la reacción.

Trate la contaminación ocular inmediatamente enjuagando los ojos durante un tiempo prolongado con abundante agua limpia o solución salina. Algunos compuestos piretroides pueden ser muy corrosivos para los ojos, por lo que se deben tomar medidas extraordinarias para evitar la contaminación ocular. Si la irritación persiste, se debe buscar atención oftalmológica profesional.

Si se han ingerido grandes cantidades de piretroides, especialmente cianopiretroides, y se atiende al paciente poco después de la exposición, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Según observaciones en animales de laboratorio<sup>6</sup> y humanos<sup>12</sup>, la ingestión de grandes cantidades de aletrina, cismetrina, fluvalinato, fenvalerato o deltametrina sería lo que más probablemente genere manifestaciones neurotóxicas.

Si solo se han ingerido pequeñas cantidades de piretroide, o si se ha retrasado el tratamiento, administre carbón activado y un catártico por vía oral, ya que este probablemente sea el tratamiento óptimo. No administre un catártico si el paciente tiene diarrea o íleo.

#### Piretroides

### PRODUCTOS COMERCIALES

*En esta lista, se incluyen los nombres de varios piretroides que actualmente no se encuentran en producción comercial. Estos se incluyen porque es posible que se comercialicen en el futuro, si no en Estados Unidos, posiblemente en otros países.*

aletrina (Pynamin)

bartrina\*

bioaletrina (D-trans)

bioresmetrina\*

biopermetrina\*

cismetrina\*

ciflutrina (Baythroid)

cipermetrina (Ammo, Barricade, CCN52, Cymbush, Cymperator, Cynoff, Cyperkill, Demon, Folcord, KafilSuper, NRDC 149, Polytrin, Siperin, Ripcord, Flectron, Ustadd, Cyrux, entre otros)

deltametrina (DeltaDust, DeltaGard, Suspend, Deltex, Decis)

dimetrina

fenotrina\*

fenpropanato\*

fenpropatrina (Danitol, Herald, Meothrin, Rody)

fenvalerato (Belmark, Somicidin, Fenkill)

flucitrinato (Cybolt, Payoff, Fluent)

fluvalinato\*

furetrina\*

*Continúa en la página siguiente.*

## Piretroides

PRODUCTOS  
COMERCIALES

continuación

permetrina (Ambush,  
Dagnet, Eksmin, Kafil,  
Permasect, Perthrine,  
Pounce, Pramex, Outflank,  
Talcord, entre otros)

ftaltrina\*

resmetrina (Benzofuroline,  
Chryson, Pynosect)

tetrametrina (Neopynamin)

tralometrina (Tralex, SAGA)

Nix y Elimate: cremas de  
permetrina aplicadas para  
controlar los ectoparásitos  
humanos

\* No registrado en Estados  
Unidos.

Trate las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**. Varios fármacos son eficaces para aliviar las manifestaciones neurotóxicas de los piretroides observadas en animales de laboratorio intoxicados deliberadamente, pero ninguno ha sido probado en intoxicaciones en humanos. Por lo tanto, se desconoce la eficacia y la seguridad en estas circunstancias. Además, es probable que los síntomas y signos neurotóxicos moderados se resuelvan espontáneamente.

## Referencias

- Moretto A. Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bull World Health Organ.* 1991 ;69(5):591-594.
- Newton JG, Breslin AB. Asthmatic reactions to a commonly used aerosol insect killer. *Med J Aust.* Apr 16 1983; 1(8):378-380.
- Culver CA, Malina JJ, Talbert RL. Probable anaphylactoid reaction to a pyrethrin pedic-locide shampoo. *ClinPharm.* Nov 1988;7(11):846-849.
- Carlson IE, Villaveces JW. Hypersensitivity pneumonitis due to pyrethrum. Report of a case. *JAMA.* Apr 18 1977;237(16):1718-1719.
- Williams MK, Rundle A, Holmes D, et al. Changes in pest infestation levels, self-reported pesticide use, and permethrin exposure during pregnancy after the 2000-2001 U.S. Environmental Protection Agency restriction of organophosphates. *Environ Health Perspect.* Dec 2008;116(12):1681-1688.
- Dorman DC, Beasley VR. Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet Hum Toxicol.* Jun 1991 ;33(3):238-243.
- Ray DE, Fry JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther.* Jul 2006;111(1):174-193.
- Sheets LP, Doherty JD, Law MW, Reiter LW, Crofton KM. Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin. *Toxicol Appl Pharmacol.* May 1994;126(1): 186-190.
- Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology.* Feb 1 2002; 171 (1):3-59.
- Ray DE, Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):95-101.
- Illnesses and injuries related to total release foggers—eight states, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 17 2008;57(41): 1125-1129. Available on-line: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5741a3.htm>, accessed 12-27-12.
- He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol.* 1989;63(1):54-58.
- Worker illness related to ground application of pesticide—Kern County, California, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* May 5 2006;55(17):486-488.
- Flannigan SA, Tucker SB, Key MM, et al. Synthetic pyrethroid insecticides: a dermatological evaluation. *Br J Ind Med.* Jun 1985;42(6):363-372.
- Tucker SB, Flannigan SA. Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. *Arch Toxicol.* Nov 1983;54(3):195-202.
- Tripathi M, Pandey R, Ambesh SP, Pandey M. A mixture of organophosphate and pyrethroid intoxication requiring intensive care unit admission: a diagnostic dilemma and therapeutic approach. *Anesth Analg.* Aug 2006;103(2):410-412, table of contents.
- Leng G, Kuhn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. *Toxicol Lett.* Nov 1996;88(1-3):215-220.
- Tucker SB, Flannigan SA, Ross CE. Inhibition of cutaneous paresthesia resulting from synthetic pyrethroid exposure. *Int J Dermatol.* Dec 1984;23(10):686-689.