



Actualización de informe previo.

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

Dr. Stefano Fabbiani

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. Tradicionalmente en nuestro medio son poco frecuentes los casos autóctonos de las enfermedades mencionadas, pero considerando la elevada prevalencia y el creciente turismo en países limítrofes, los casos importados y autóctonos están en aumento, además de contar 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 por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para evitar mordeduras por mosquitos se destacan el uso de insecticidas ambientales, mosquiteros, ropa gruesa y que cubra la máxima superficie corporal posible y el 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. A nivel internacional se encuentra disponible una vacuna contra el dengue, aprobada en niños y adultos (excepto adultos mayores) que vivan en áreas donde el mismo es endémico.

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 contengan: dietiltoluamida (DEET), aminopropionato (IR3535), aceite de limón extraído de la hierba *Cymbopogon citratus* (cuyo compuesto activo es p-mentano-3,8-diol o mentanediol, PMD o geranodil), aceite de eucalipto (*Eucalyptus citridora*) mejor conocido como citronela, picaridina (o icaridina), aceite de *Nepeta cataria*, también conocido como aceite de gato o de hierba gatera y 2-undecanona, también conocida como metil-nonil-cetona.

Según Farmanuario 2023[®], en Uruguay se encuentran disponibles para uso tópico algunas de las sustancias repelentes mencionadas aprobadas por la EPA: aminopropionato, citronela, DEET, mentanediol y picaridina.



Además se encuentran disponible otra sustancia repelente no aprobada por la EPA: aceite de andiroba bajo la marca comercial Repelente Orgánico Júpiter®. También se encuentran en el mercado asociaciones de repelentes.

DEET se comercializa en Uruguay en distintas concentraciones bajo distintas marcas comerciales (Tabla 1).

Tabla 1. Concentraciones de DEET y algunas marcas comerciales disponibles en el país.

Concentración	Marca comercial
7,0%	Fuyi® aerosol repelente de insectos Off family spray®
7,5%	Country® repelente para insectos spray Explorador® repelente familiar spray y gel Off family crema® Off kids crema® Más libre® repelente crema Picafin® crema y loción
10,0%	Repelente crema, gel y loción Jupiter®
15,0%	Más libre® repelente aerosol Repelente aerosol Jupiter® Repelente Bioset® aerosol, crema, gel
15,5%	Hunter® repelente para insectos roll-on Keenea® aerosol Livopen® repelente de insectos sports Off family aerosol® Bioset® aerosol, barra con alcohol, barra sin alcohol, crema, gel, spray Super® repelente gel
25,0%	Country® repelente en spray Ebromar Livopen® repelente de insectos extra protección Off extra duración aerosol® Off family extra duración crema®



Aminopropionato (IR3535) se encuentra disponible en una concentración del 12,5% bajo la marca comercial Johnson's baby loción antimosquitos[®]. Citronela (aceite de eucalipto extraído de *Eucalyptus citridora*) se encuentra disponible bajo la marca registrada Pulsera chau mosquito[®].

Picaridina se encuentra disponible en diferentes presentaciones, que se describen en la Tabla 2.

Mentenediol se encuentra disponible bajo la marca Off defense botanicals spray 10%[®].

Tabla 2. Concentraciones de picaridina y algunas marcas comerciales disponibles en el país.

Concentración	Marca comercial
16%	Off Protección invisible aerosol [®]
20%	Off defense gel infantil [®]
25%	Off Defense spray infantil [®]

Eficacia y seguridad

El mecanismo de acción de DEET es poco conocido, pero se plantea que altera los receptores de antena de los mosquitos, afectando su capacidad para localizar humanos. Otros mecanismos propuestos incluyen el enmascaramiento del olor del huésped al afectar los receptores olfativos de los artrópodos, sirviendo como barrera que evita que se acerquen a la piel del huésped. Es decir, 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 principio activo. Así, cada incremento aproximado de 5% en la concentración, aumenta 1 hora la duración de la eficacia repelente. En nuestro país se comercializa en variadas concentraciones pero debe tenerse en cuenta que concentraciones más allá de 40-50% no ofrecen protección más allá de 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. De 6 muertes reportadas relacionadas con DEET, 3 fueron causadas por la ingesta intencional de DEET, 1 involucró a un niño con deficiencia de la enzima ornitina carbamoil transferasa y 2 en niños después de un uso excesivo de DEET. Los eventos letales informados están asociados con el uso incorrecto o excesivo del producto.

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, 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. Iguales recomendaciones han sido realizadas por la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

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. A pesar de la insuficiente evidencia en el primer trimestre, ésta no ha evidenciado asociación entre el uso de DEET y teratogenicidad. 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.

Según la ordenanza N° 850/021 del Ministerio de Salud Pública (MSP) al respecto de repelentes que contienen DEET con fecha de junio del 2021 se recomienda:

- Adultos y niños mayores de 12 años: concentraciones hasta 30% de DEET
- Niños entre 2 y 12 años: concentraciones hasta 10% y no más de 3 aplicaciones diarias
- Niños entre 6 meses y 2 años: una única aplicación diaria de DEET hasta 10%
- Niños menores de 6 meses: no se debe utilizar.

Picaridina es un repelente cuyo mecanismo de acción también es poco conocido, pero se plantea que proporciona una barrera de vapor que disuade las picaduras de insectos o que afecta sus neuronas sensoriales olfativas. Su eficacia es similar a la de DEET, aunque los datos comparativos son escasos. Ha demostrado ser superior cuando las concentraciones



de DEET son inferiores a 30%, pero cuando son necesarias concentraciones de picaridina mayores a 50%, se recomienda utilizar DEET. Se ha observado que concentraciones de picaridina de hasta 20% tienen un efecto que dura 8-10 horas.

En caso de toxicidad puede producir alucinaciones. No se han notificado eventos adversos graves. No se encontró evidencia de su seguridad en el embarazo. Sin embargo, el CDC lo considera seguro. La Academia Americana de Pediatría recomienda usar formulaciones que contengan hasta 10% de picaridina en niños.

Aminopropionato es un compuesto sintético basado en el aminoácido alanina. Su mecanismo de acción no se conoce bien, pero se ha propuesto que involucra la inhibición dependiente de olores y actividad excitatoria independiente de olores en las neuronas olfativas. 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. Estudios en animales no han demostrado toxicidad para el desarrollo. No se encontró evidencia de su seguridad en el embarazo. Según la EPA es seguro para su uso en niños mayores de 2 meses y durante el embarazo.

Los repelentes basados en citronela son poco eficaces, siendo la duración de su efecto menor a una a dos horas. Los repelentes comercializados en forma de pulseras impregnadas de DEET o citronela, a distintas concentraciones, no tienen eficacia alguna, contabilizándose mordeduras de insectos a partir de los 4 centímetros de distancia desde la pulsera. No se encontraron datos respecto a su seguridad en humanos. Se describen como efectos adversos irritación ocular y dermatitis de contacto. No se recomienda el uso de aceite de citronela para viajeros en áreas de enfermedades endémicas.

Mentanediol (PMD) o aceite extraído del eucalipto limón es un repelente cuyo mecanismo de acción no es claro, pero su efectividad como repelente ha sido consistentemente demostrada y es comparable a bajas concentraciones de DEET, con una duración de efecto hasta 6-12 horas según la especie de mosquito. Puede causar irritación ocular y en la piel. No se recomienda su uso en niños menores de 3 años. No se encontró evidencia de su seguridad en el embarazo, pero la EPA lo considera seguro.

Recomendaciones

Los repelentes disponibles en nuestro medio son eficaces para evitar mordeduras de mosquitos de la especie *Aedes*, debiéndose aplicar 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. No se recomienda su uso en niños menores de 6 meses.

Picaridina tiene menos evidencia que éste último pero ha demostrado ser superior cuando las concentraciones de DEET son inferiores a 30%. No se dispone de evidencia de su seguridad en embarazadas y en niños se recomienda usar formulaciones que contengan hasta 10% de concentración.

Aminopropionato es una alternativa menos eficaz y no se conoce su seguridad en humanos. La citronela es menos efectiva que la DEET, y en situación de epidemia se desaconseja su uso, además de que se desaconsejan los brazaletes que lo contienen.



Se recomienda consultar al médico o médica por cualquier duda respecto al uso de repelentes en situaciones individuales.

Bibliografía

- Enfermedades transmitidas por vectores. Nota descriptiva N°387 Marzo 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>
- Ordenanza N° 850/021 Productos repelentes con DEET. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2021-10/Productos%20repelentes%20DEET%20ord_850_2021.pdf
- Comunicado de Prensa. Ministerio de Salud Pública. Aedes aegypti y chikungunya. 21 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Chikungunya%20Uy%2021-04-2023.pdf>
- Zika virus. Centers of Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/resources/index.html>
- Dengue virus. Centers of Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/es/index.html>
- Chikungunya virus. Centers of Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/index.html>
- Gimenez S. Repelentes de insectos. Farmacia profesional. Vol. 19, Núm. 6, Junio 2005.
- United States Environmental Protection Agency. Disponible en: <https://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.
- Sociedad Uruguaya de Pediatría. RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE REPELENTES. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/2017/12/08/recomendaciones-sobre-el-uso-de-repelentes/>
- Diaz, J. H. (2016). Chemical and Plant-Based Insect Repellents: Efficacy, Safety, and Toxicity. Wilderness & Environmental Medicine, 27(1), 153–163. doi:10.1016/j.wem.2015.11.007



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Volumen 14 No.2

Julio 2023

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

- Nguyen QD, Vu MN, Hebert AA. Insect repellents: An updated review for the clinician. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):123-130. doi:10.1016/j.jaad.2018.10.053
- Mother To Baby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994-. DEET (N,N-ethyl-m-toluamide) 2021 Aug. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582521/>
- The Medical Letter. [Internet]. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Insect Repellents. 2021 Jul. Disponible en: <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1628c>