

## PIRETRINAS

### DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LAS PIRETRINAS

DLEP 42

2010

VLA-ED®:	1 mg/m <sup>3</sup> (para piretro purificado de lactonas sensibilizantes)
VLA-EC®:	–
Notación:	Vía dérmica, sensibilizante (sólo si no está totalmente purificada)
Sinónimos:	pelitre de Dalmacia; extracto de piretrum; pirenona
Nº CAS:	8003-34-7 (para el piretro)
Nº EINECS:	232-319-8
Nº CE:	–

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Tras su extracción con disolventes, el piretro es un líquido o aceite viscoso con un color que va desde el amarillo hasta el pardo, dependiendo del grado de pureza.

#### Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,074 ppm (para piretrina I)

Peso molecular: 328,4 (para piretrina I)

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (para piretrina I)

Solubilidad: insoluble en agua; soluble en una serie de disolventes orgánicos

Punto de fusión: –

Punto de ebullición: 146-150 °C (para piretrina I)  
192-193 °C (para piretrina II)

Presión de vapor: 0 torr a 20 °C

Densidad: –

Límites de explosividad: –

Umbral de olor: –

### USOS MÁS FRECUENTES

El término "piretro" designa a un insecticida natural producido por *Chrysanthemum cinerariaefolium*, que contienen una mezcla variable de piretrinas, principalmente cinerina I y II, jasmolina I y II y piretrina I y II. Generalmente, el 25% de

la mezcla es piretrina, con menores cantidades de las citadas cinerina y jasmolina.

Las flores de la planta se cosechan poco después de la floración, y a continuación se secan o pulverizan, o bien se extraen los aceites de las flores mediante disolventes.

Los extractos obtenidos con contenido en piretrina suelen tener una proporción del ingrediente activo de aproximadamente el 30%, y el resto consiste en oleoresinas que contienen glicoproteínas y lactonas sesquiterpénicas. Estos compuestos no suelen estar presentes en las formulaciones purificadas comercialmente disponibles.

La planta es importante económicamente como una fuente natural de insecticidas. Las flores son pulverizadas y los componentes activos, llamados piretrinas, contenidos en las cubiertas de las semillas, son extraídos y vendidos en forma de oleoresina. Este componente es aplicado como una suspensión en agua, aceite o como polvo.

Las piretrinas atacan al sistema nervioso de todos los insectos, e impide a los mosquitos hembra picar. Cuando no están presentes en cantidades fatales para los insectos, siguen actuando como repelente para insectos.

Los compuestos de piretro se han usado fundamentalmente para el control de piojos y sarna en seres humanos, mosquitos, cucarachas, escarabajos y moscas. Algunos "polvos de piretrina", empleados para controlar insectos en campos de cultivo, contienen entre un 0,3% y un 0,5% de piretrinas. Se pueden usar otros compuestos de piretrina en silos de grano y en aves de corral, perros y gatos para el control de garrapatas y pulgas.

Las piretrinas naturales son venenos de contacto que penetran rápidamente en el sistema nervioso del insecto.

Las piretrinas, combinadas generalmente con un sinérgico, butóxido de piperonilo, se usan en sprays y aerosoles contra una amplia variedad de insectos voladores.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Los valores LD<sub>50</sub> de dosis por vía oral en ratas, basada en piretrina, se sitúan en-

tre 200 y 900-1.000 mg/kg de peso corporal, con independencia del grado o la adición de disolventes. Por el contrario, los valores de LD<sub>50</sub> intravenosa e intraperitoneal se sitúan entre 1 y 10 mg/kg, dependiendo de la especie animal sometida a ensayos.

La considerable diferencia existente entre la toxicidad por vía oral y la toxicidad intravenosa de las piretrinas puede deberse a una baja tasa de absorción en el tracto gastrointestinal, a un proceso de destrucción muy eficiente en el hígado, o a ambos efectos combinados (Hayes, 1982).

No obstante, los datos de excreción, tras la administración por vía oral de piretrina I a ratas, parecen indicar una considerable absorción de la sustancia a través del tracto gastrointestinal: el 46% de la piretrina I, marcada con <sup>14</sup>C y administrada por vía oral (de 1 a 5 mg/kg de peso corporal) a las ratas, se recuperó por la orina tras 48 horas (Elliot et al., 1972).

Esto significa que los diferentes efectos producidos en mamíferos entre toxicidad oral y parenteral podrían deberse a la rápida degradación metabólica de los ingredientes activos por hidrólisis y oxidación en el hígado.

Las piretrinas tienen una toxicidad cutánea muy baja en ratas y conejos: los valores de LD<sub>50</sub> en conejos para el extracto de piretro (al 20% en destilado de petróleo) están comprendidos entre 1.100 y 3.680 mg/kg de peso corporal (Carpenter, 1950).

Los estudios con cobayas hembra revelaron que el extracto de piretro refinado que se emplea como insecticida en aerosoles no provoca reacciones alérgicas aunque los animales estén sensibilizados.

Las piretrinas I y II también dieron resultados negativos en estos estudios. Esto demuestra que las piretrinas no son directamente responsables de las respuestas alérgicas provocadas por los extractos

de piretro en crudo. En consecuencia, se llegó a la conclusión de que las impurezas (lactonas sesqui-terpénicas y glicoproteínas) podían ser las causantes de las propiedades alergénicas del polvo de piretro (ACGIH, 1994).

El NOEL para el establecimiento de límites se fijó basándose en el estudio de Lehman (Lehman, 1965). En dicho estudio se alimentó a grupos de 12 ratas macho y 12 ratas hembra con niveles de piretrinas en dieta de 0, 200, 1.000 y 5.000 ppm durante 2 años (la dosis diaria era, por tanto, de aproximadamente 0, 10, 50 y 250 mg/kg).

Basándose en los estudios realizados por vía oral, a través de la dieta, a largo plazo, WHO-FAO (WHO-FAO, 1975) determinó que no se aprecian efectos significativos sobre el crecimiento y la supervivencia de las ratas cuando se les administra a un nivel máximo de piretrinas en dieta, de 5.000 ppm durante dos años. Según Lehman se advirtieron daños leves pero definidos en el hígado para niveles en dieta de 1.000 y 5.000 ppm, pero no para 200 ppm. Por lo tanto, se puede establecer el NOEL en 200 ppm en dieta, equivalente a 10 mg/kg de peso corporal/día. Este NOEL se ha utilizado para definir la Ingesta Diaria Aceptable de 0-0,04 mg/kg de peso corporal/día, establecida por Joint Meeting on Pesticide Residues in Food (JMPR) en 1974 (JMPR, 1972).

Los daños que provoca el piretro en el ser humano se deben con frecuencia a las propiedades alergénicas de las formulaciones y no a la toxicidad directa del ingrediente activo.

El daño más habitual con diferencia es la dermatitis de contacto: la situación más común consiste en una leve dermatitis vesicular eritematosa con pápulas y un prurito intenso. Algunas personas manifiestan una sensibilidad al piretro similar a la observada con la alergia al polen. En algunos casos se han registrado ataques de asma (Ramírez, 1930).

Los efectos sensibilizantes arriba mencionados pueden atribuirse a los contaminantes presentes en los extractos en crudo.

La sensibilidad al piretro sin refinar, detectada por ensayos cutáneos, ocurre en más del 40% de personas sensibles a las ortigas o que habían mostrado reacciones positivas a los extractos de piretro (Zucker, 1965; Ellenhorn, 1988). Antiguamente, la alergia de contacto del piretro era muy común y provocada por las lactonas sesquiterpénicas sensibilizantes contenidas en el extracto en crudo, proveniente de una especie de crisantemos. En la actualidad, el proceso de extracción y purificación es tal que el principio activo insecticida presente en las mezclas modernas no debe contener ninguna lactona sesquiterpénica sensibilizante (Zenz, C., 1994); por otra parte, es preciso destacar que las piretrinas purificadas inadecuadamente pueden provocar dermatitis alérgica grave así como reacciones alérgicas sistémicas. (The Merck Index, 1989). En personas con dificultades respiratorias crónicas y asma, la inhalación de piretrinas inadecuadamente purificadas puede provocar síntomas exacerbados a causa de sus propiedades sensibilizantes. Las personas con patologías cutáneas previas pueden ser más susceptibles a estos efectos de las piretrinas (Mackinson, C.K., 1981).

Aparentemente, sólo se ha reportado un caso de neumonitis provocada por piretrinas, en una mujer que usaba cada semana en su hogar dos botes de aerosol insecticida con base de piretrinas. Una biopsia pulmonar mostró fibrosis intersticial con infiltración eosinófila y agregados de células histiocíticas. La prueba de provocación pulmonar con el insecticida dio resultados positivos, al igual que una prueba cutánea con piretro puro (Carlson y Villaveces, 1977).

El butóxido de piperonilo inhibe la función combinada de las enzimas oxidasa

del hígado, que metabolizan las piretrinas, al combinarse con ellas. El butóxido de piperonilo es mínimamente tóxico: el LD<sub>50</sub> en ratas es de 11,5 g/kg (Gosselin *et al.*, 1984) y de 7,5 g/kg en gatos y perros (Hayes, 1991). Esta es la causa por la cual se combina a menudo el butóxido de piperonilo con otros insecticidas. Su actividad sinérgica se evidencia en estudios de toxicidad aguda realizados tanto en insectos como en mamíferos, pero no hay ninguna evidencia de efecto sinérgico por su administración en bajas dosis (Kimbrough *et al.*, 1968).

## RECOMENDACIÓN

Con la información de la que se dispone es posible determinar un valor límite para el piretro basado en la salud. En un estudio en ratas realizado durante 2 años, se observaron daños mínimos en el hígado a niveles de dosis de 50 y 250 mg/kg, sin evidencias claras para dosis de 10 mg/kg (Lehmann, 1965). Este nivel puede considerarse un NOAEL para el piretro en ratas. Este valor puede servir como punto de partida para derivar un valor límite basado en un criterio de salud del piretro, considerado como mezcla variable de cinerina, jasmolina y piretrina.

Ello es posible dado que: i) Los porcentajes relativos a cada uno de los constituyentes no varían significativamente de una mezcla a otra. ii) Los niveles de toxicidad de los diferentes constituyentes son similares, y no se ha detectado ningún riesgo por efecto debido a exposiciones prolongadas. iii) Los datos de toxicidad relativos al piretro tienen en cuenta la mezcla en su conjunto. iv) La toxicidad por vía oral del piretro es muy baja, y los efectos sensibilizantes pueden atribuirse a los contaminantes, y no a los ingredientes activos. v) El estudio de 2 años realizado con ratas, y que se ha empleado para establecer un NOAEL, mostró daños leves en el hígado para 50 mg/kg de peso corporal y

día, sin efectos adversos para 10 mg/kg de peso corporal y día: esto significa que el NOAEL "verdadero" podría situarse entre 10 y 50 mg/kg de peso corporal y día; por lo tanto, la elección de un valor de 10 mg/kg de peso corporal y día es el más conservador. vi) Las mezclas actualmente disponibles en el mercado no deben contener ninguna lactona sesquiterpénica sensibilizante; por lo tanto, el riesgo de sensibilización está presente únicamente entre los trabajadores involucrados en la producción de piretro en crudo y en la manipulación del producto antes de su purificación.

Se puede calcular un VLA<sup>®</sup>-ED para el piretro no sensibilizante (definido como una mezcla de piretrina I, piretrina II, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, purificada y libre de lactona sesquiterpénica sensibilizante) del siguiente modo: la dosis por vía oral de 10 mg/kg de peso corporal y día (NOAEL) se divide por un factor de incertidumbre de 50 (variabilidad entre especies) para tener en cuenta la escasez de datos disponibles, la especificidad del piretro (al ser una mezcla de distintos compuestos) y el hecho de que el NOAEL se ha determinado a partir de un estudio por vía oral, donde la toxicidad es menor que en vía intravenosa e intraperitoneal dada la rápida metabolización del compuesto en el hígado.

El valor límite obtenido es de 0,2 mg/kg de peso corporal y día. Esta dosis por vía oral en seres humanos podría convertirse en una exposición diaria por inhalación de 1,4 mg/m<sup>3</sup>, considerando un peso corporal de 70 kg, un volumen de aire inhalado de 10 m<sup>3</sup> durante una jornada laboral de 8 horas y una tasa de absorción del 100% de la cantidad que llegue al tracto respiratorio. Si consideramos el enfoque del SCOEL basado en las peores condiciones posibles, el valor del VLA<sup>®</sup>-ED es de 1 mg/m<sup>3</sup>.

El principal problema de salud para el polvo de piretro es el de brotes alérgicos

tras su preparación y fabricación, mientras que el riesgo para las personas que lo utilicen y apliquen es considerablemente menor debido a la purificación del ingre-

diente activo; no se puede proponer una cifra de límite para el piretro contaminado con agentes sensibilizantes.

## BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (1994)- Criteria Document for TLVs and other occupational exposure indices 1324-1329.

Budavari, S. (ed). The Merk Index. Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biochemicals. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc.

Carlson, J. E. and Villaveces, J. (1977) Hypersensitivity pneumonitis due to pyrethrum. Report of a case. JAMA 237,1718-1719.

Carpenter, C., Weil, C., Pozzani, U. *et al.* (1950)- Comparative acute and subacute toxicity of allethrin and pyrethrins. Arch. Ind Hyg Occ Med 2, 420-432.

Ellenhorn, M. J. and Barceloux, D. G. (1988). Medical Toxicology-Diagnosis and treatment of human poisoning. NY: Elsevier Sciences Publishin CO, Inc 1081.

Elliott, M., Janes, N., Kimmel, E. *et al.* (1972)- Metabolic fate of pyrethrin I, Pyrethrin II and allethrin administered orally to rats. J. Afric. Food Chem 20, 300-313.

Gosselin, R. E., Smith, R. P., Hodge, H. C. (1984). Clinical Toxicology of commercial products. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins; II: 310.

Hayes, W. J. (1982)- Pesticides studies in man. William and Wilkins, Baltimore, London.

Hayes, W. J. (1991)- Handbook of Pesticide Toxicology. Vol III. New York (NY): Academic Press, inc.

Joint Meeting on Pesticide Residues in Food (JMPR) Evaluation for acceptable daily intake. Pyrethrins. JMPR,1972.

Kimbrough, R. D., Gaines, T. B., Hayes, W. J. (1968). Combined effect of DDT, pyrethrum and piperonyl butoxide on rat liver. Arch Environm Health 16; 333-341.

Lehman, A. J. (1965) Summaries of pesticide toxicity. Association of Food and Drug Officials of the United States. Topeka, Kansas (cited by Hayes).

Mackinson, F. W., Stricoff, R. S., Partridge, L. J. Jr. (eds). (1981) NIOSH-OSHA. Occupational Health Guidelines for Chemical hazards. DHHS (NIOSH) Publications n. 81-123 (3 vols). Washington DC: US Government printing Office.

Ramírez, M.A. (1930)-An etiologic factor in vasomotor rhinitis and asthma. J. Allergy 1, 149-151.

World Health Organization (WHO). Food and Agriculture Organization (FAO) (1975). Data sheets on pesticides n. 11. Pyrethrins. WHO-FAO, 1975.

Zenz, C., Dickerson, O. B., Horvath, E. P. (1994). Occupational Medicine. 3<sup>rd</sup> Edition, St. Lous MO.

Zucher, A. (1965)- Investigation on purified pyrethrum extracts. Ann Allergy, 23:335-339.