

COMITÉ ASESOR EN VACUNAS Y ESTRATEGIAS DE INMUNIZACION (CAVEI)

Seguridad del timerosal en vacunas

INFORME PRELIMINAR

06 .06.11

Preparado por Drs. Rodrigo Vergara y Catterina Ferreccio por el CAVEI.

Revisado por Drs. Jorge Jiménez y Luis Fidel Avendaño.

En respuesta a la solicitud de las Autoridades del MINSAL, el CAVEI encomendó a sus miembros Drs Rodrigo Vergara, Catterina Ferreccio y ante la inquietud planteada por algunos padres y organizaciones padres de niños autistas sobre la seguridad de las vacunas que contienen timerosal y la solicitud de que este se retire de las vacunas en uso en Chile, el CAVEI ha revisado el tema y elaborado este documento con el siguiente contenido:

- Conclusiones y recomendaciones del CAVEI
- El timerosal como preservante en vacunas
- Uso del timerosal en vacunas en Chile
- El Mercurio y sus formas biodisponibles y sus efectos conocidos;
- Evidencias a favor y en contra de asociación de timerosal con problemas neurológicos.
- Bibliografía

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El CAVEI considera que no se ha logrado demostrar convincentemente una asociación del uso de timerosal en vacunas con trastornos del desarrollo ni con desordenes del espectro autista. Sin embargo, se debe considerar que:

1. Que aún no hay evidencia suficiente que asegure que el timerosal en las vacunas no aumenta el riesgo de desarrollar problemas futuros de salud en los niños vacunados, especialmente en zonas donde puede haber otras fuentes adicionales de exposición a mercurio
2. Que permanecen algunas preguntas sin respuesta que obligan a proponer el uso del principio de precaución en el uso de vacunas con timerosal.
3. Que parece factible reemplazar las actuales vacunas que contienen timerosal por otras equivalentes que no lo contengan.
4. Entre otros antecedentes cabe tener presente que:
 - a. El timerosal es en un 50% un compuesto de mercurio, elemento de demostrada toxicidad neurológica que se acumula por años
 - b. Que los niños chilenos están expuestos a mercurio desde antes de nacer porque este compuesto atraviesa la barrera placentaria y está presente en la sangre materna –por exposiciones ambientales o nutricionales de la madre-.

- c. Que los niños posteriormente al nacimiento se expondrán al mercurio a través de la alimentación,

Por todo lo anterior, es aconsejable disminuir al máximo cualquier exposición a mercurio en los niños chilenos. En este contexto, se recomienda al MINSAL limitar en el más breve plazo posible el contenido de timerosal en las vacunas del programa nacional.

EL TIMEROSAL COMO PRESERVANTE EN VACUNAS

El timerosal es un antibacteriano, que contiene un 49,6% de mercurio y es metabolizado en etilmercurio y tiosalicilato. Ha sido usado por más de 60 años en la producción de vacunas como preservante para evitar la contaminación bacteriana y fúngica, especialmente en frascos multidosis^{1,2}. La razón principal de su uso es la necesidad de evitar el crecimiento bacteriano en frascos multidosis, los que están expuestos a mayor probabilidad de contaminación y a infecciones secundaria en los vacunados. Su uso se inició en la década de los 30, después de que a comienzos del siglo 20 se comunicaran casos de muertes por sepsis estafilocócicas después de recibir vacunas en receptores de vacunas multidosis². Las vacunas multidosis han ido progresivamente siendo reemplazadas por vacunas monodosis, pero el costo de producción y de administración de éstas últimas es mayor, lo que ha determinado que en los países de menores ingresos, las vacunas multidosis sigan siendo la única alternativa disponible.

USO DE TIMEROSAL EN VACUNAS EN NIÑOS CHILENOS:

Según la estimación realizada por el Comité Consultivo de la SOCHINF, hasta el año 2006, los niños chilenos recibían en los primeros 6 meses de edad una cantidad total de 112,5 µg de mercurio. A partir del año 2006, se incorpora el uso de vacuna pentavalente, ahorrando el timerosal extra que contenía la vacuna contra hepatitis B por separado, con lo que se llega a una dosis de 75 µg de mercurio a los 6 meses, dosis que se encuentra en el límite máximo de la recomendación de 0,1µg/Kg/día de la EPA, la más exigente de las recomendaciones para el metilmercurio^{2,13}. Desde mediados del 2010, la vacuna pentavalente ocupada en Chile es libre de timerosal y la mayoría de las vacunas contra influenza también lo son, por lo que sin alterar el calendario chileno y sin poner en riesgo la cobertura vaccinal, el PNI ha ido desplazando progresivamente las vacunas a productos sin timerosal. Actualmente, las únicas vacunas que contienen timerosal son la vacuna DPT que se coloca a los 4 años, la dT a los 7 años y eventualmente alguna vacuna antiinfluenza.

EL MERCURIO : SUS FORMAS BIODISPONIBLES Y SUS EFECTOS CONOCIDOS

El mercurio es un elemento reconocidamente tóxico para el humano, principalmente a nivel neurológico pero también a nivel renal y en otros sistemas. Tiene además la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que posibilita la toxicidad fetal. Se encuentra en tres formas químicas más frecuentes, metilmercurio, etilmercurio y fenilmercurio. En las últimas décadas ha habido un notorio aumento de metilmercurio en el ambiente, principalmente producto de actividades mineras y el uso de productos fósiles para combustión. Los humanos

se ven expuestos al mercurio principalmente a través de la dieta, especialmente por productos del mar^{2,3}.

Asimismo, en las últimas décadas se ha evidenciado un aumento de casos de trastornos del neurodesarrollo, especialmente de casos de desorden del espectro autista (DEA)⁴.

Considerando la toxicidad neurológica del mercurio, algunos autores han postulado que el aumento de la exposición al timerosal presente en las vacunas ha contribuido al aumento de los casos de DEA y otros trastornos del neurodesarrollo⁵.

El metilmercurio es el compuesto más estudiado de los 3, conociéndose bien su cinética en el cuerpo humano. Después de su ingestión oral, se absorbe cerca de un 95%, y distribuyéndose a todos los tejidos corporales, incluyendo el paso a través de barreras hematoencefálica y placentaria. Se elimina muy lentamente., teniendo una vida media en el cuerpo de 77 días y en la sangre de 44 días⁶. De acuerdo a estos valores y a la toxicidad conocida, varias agencias internacionales han fijado los límites máximos de exposición acumulada a metilmercurio, siendo la más exigente la de la Environmental Protection Agency, que fija como límite máximo permitido en 0,1 µg/kg/día (21)

Si bien el etilmercurio y el metilmercurio son moléculas distintas, poseen una estructura química similar, por lo que, careciendo de estudios toxicológicos para el etilmercurio, generalmente se ha asumido que la toxicología de ambos es también similar. Basados en esto, y principalmente siguiendo el principio precautorio, en la década de los 90 varios países recomendaron utilizar vacunas libres de timerosal, aún reconociendo que la toxicidad atribuida al metilmercurio no era necesariamente extrapolable al etilmercurio utilizado en vacunas^{7,8}. Específicamente en Estados Unidos, el año 1999 la Academia Americana de Pediatría y el Instituto de Salud Pública, por la posibilidad de cualquier riesgo potencial, recomiendan en conjunto reducir o eliminar el uso de vacunas que contengan timerosal lo más pronto posible⁹. Desde el año 2001, todas las vacunas utilizadas en los Estados Unidos son libres de timerosal.

Posteriormente, otras agencias y organizaciones han emitido declaraciones en torno al uso de timerosal en las vacunas. El año 2000, la OMS apoya la declaración de la AAP en relación a reducir progresivamente el uso de timerosal en vacunas, pero considera que mientras no se logre el reemplazo de este preservante, los riesgos de no vacunar sobrepasan los riesgos teóricos del timerosal incluidos en las vacunas¹⁰.

El año 2004 el Immunization Safety Review Committee del Institute of Medicine de los EEUU, concluye que los estudios epidemiológicos bien diseñados aportan evidencia que favorece el rechazo de una relación causal entre las vacunas que contienen timerosal y el autismo y basado en la falta de evidencia sobre un mecanismo biológico que explique este posible daño recomienda no considerar el autismo como un posible riesgo en las evaluaciones de costo-beneficio que comparen vacunas con y sin timerosal¹¹.

En el continente Americano, la OPS el año 2005 concluye que dada la falta de evidencia que pruebe la relación entre desordenes del neurodesarrollo y el uso de timerosal, recomienda

que se mantenga el uso del timerosal como preservante de las vacunas y que se adhiera a los calendarios de vacunas actuales¹².

En Chile, el año 2005, el Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología concluye que la evidencia actual indica que no existe relación entre los trastornos del desarrollo y el timerosal contenido en las vacunas y suscribe la recomendación de la OMS de mantener el uso del timerosal a fin de no poner en riesgo el control de las enfermedades inmunoprevenibles¹³.

En las 2 últimas décadas se han realizado estudios tanto en animales y humanos que han permitido evaluar la absorción, distribución a órganos y efectos tóxicos del etilmercurio en humanos y animales. En resumen, parafraseando una reciente revisión de estos estudios, se sabe hoy que el etilmercurio es similar al metilmercurio en su distribución inicial a la sangre y en su alta excreción fecal. Sin embargo difieren notoriamente en el depósito en los tejidos y en su metabolismo, siendo eliminado mucho más rápido de la sangre y alcanzando niveles mayores de mercurio orgánico y menores de orgánico en el cerebro que los alcanzados con el metilmercurio. Con los datos conocidos de vida media en sangre en humanos y de eliminación de mercurio inorgánico en cerebro de monos, es razonable esperar que el mercurio orgánico pero no el inorgánico se haya eliminado totalmente después del intervalo de 2 meses entre las vacunas que reciben los niños. Es muy probable que sea el mercurio intacto adquirido a través del metilmercurio el responsable del daño neurológico, sin embargo se desconoce si el mercurio inorgánico adquirido a través del timerosal pueda jugar algún rol en este sentido^{14,15}.

EVIDENCIAS A FAVOR Y EN CONTRA DE ASOCIACIÓN DE TIMEROSAL CON PROBLEMAS NEUROLÓGICOS

Parker y cols. publicaron en el 2004 una revisión sistemática de los estudios epidemiológicos publicados en lengua inglesa sobre mercurio y sus diversas formas y su posible relación con trastornos del neurodesarrollo y autismo. También revisaron los estudios de farmacocinética del etilmercurio. Los estudios epidemiológicos, si bien presentan muchos sesgos potenciales, son la única alternativa posible de realizar en el contexto de los programas de vacunación existentes, de ahí que para los autores sea muy importante realizar un análisis crítico de éstos. Se identificaron 10 estudios epidemiológicos (5 de cohorte, 3 ecológicos y 2 ecológicos y de cohorte retrospectiva a la vez) y 2 farmacológicos que cumplieron los criterios de selección. Del análisis de los estudios epidemiológicos, los autores concluyen que la evidencia no apoya la existencia de asociación entre el uso de timerosal en vacunas y los DEA. Los estudios de farmacocinética, si bien realizados en poblaciones muy pequeñas, permiten concluir que la vida media del etilmercurio es significativamente menor que la del metilmercurio¹⁶.

El año 2007 se publicó un estudio de cohorte en el que se evaluó la exposición a etilmercurio prenatal o durante los primeros 7 meses de vida y la función neurofisiológica, a través de 42 pruebas estandarizadas, en 1047 niños entre 7 y 10 años. Los autores no encontraron ningún patrón consistente entre el aumento de exposición a mercurio y rendimiento en los test neurofisiológicos. Una pocas variables resultaron significativamente diferentes, pero algunas

de éstas fueron beneficiosas y otras negativas. El principal problema de este estudio es que sólo pudieron incluir el 30% de la población originalmente seleccionada, principalmente por negativa de los padres a participar, por lo que los resultados pueden adolecer de sesgo de selección. Los autores concluyen que estos resultados no apoyan la existencia de asociación causal entre la exposición precoz a etilmercurio en vacunas y deficiencias en funciones neurofisiológicas¹⁷.

Estudios ecológicos

Varios de los estudios que apoyan la falta de efecto del timerosal son observaciones ecológicas. En ellos se asocian los cambios a nivel poblacional en el uso de timerosal con cambio en la incidencia de autismo, entregando resultados aparentemente paradójicos, es decir, un aumento del autismo a pesar de la disminución del uso de Timerosal. Sin embargo, estas asociaciones ecológicas, independientemente del resultado que entreguen, sólo pueden considerarse como un elemento para levantar una hipótesis y en ningún caso como una prueba de causalidad. Esto porque la incidencia medida de un fenómeno, depende de su ocurrencia real, de la sensibilidad para diagnosticarlo y de la calidad de los registros. Estos dos últimos factores pueden aumentar de manera importante cuando se empieza a discutir el tema en la comunidad produciendo una falsa apariencia de aumento de incidencia. Los estudios de Fombonne E, 2006 y Schechter R, 2008 realizados en Canadá y USA respectivamente son ejemplos de este tipo^{18,19}. Sin embargo, llama la atención que los mismos resultados en el sentido de no apoyar la relación de timerosal y autismo, se repiten en países en que no se presentó esta discusión¹⁶.

Estudio caso-control

Otro problema en la evaluación de la asociación Timerosal-problemas neurológicos es el sobrepaseo cuando se comparan niños atendidos en el mismo centro de salud. Los niños de un mismo centro en general serán muy parecidos respecto a su experiencia con vacunas, habrán recibido las mismas vacunas a las mismas edades. Es decir, están pareados por la exposición. En este caso, no será posible identificar el efecto de la vacuna puesto que en realidad no hay grupo de comparación. Al estar igualados en vacuna, la única diferencia que se puede estudiar es otras variables ambientales o genéticas. Esto ocurrió en el estudio reciente caso-control de Price y cols. donde los casos son niños con espectro autista y los controles están pareados por género, edad y organización a cargo de su salud. Como era esperable, no encontró diferencias en la experiencia de vacunación entre los dos grupos.

Estudio randomizado

El único estudio randomizado controlado que analiza este problema se realizó analizando funciones neurofisiológicas de 1403 niños entre 10 a 12 años que habían participado 10 años antes (en su primer año de vida) en un ensayo que comparaba 2 vacunas para difteria, tétanos y tos convulsiva (acelular). Como una de estas vacunas era libre de timerosal, un grupo recibió 137,5 microgramos de etilmercurio en el primer año de vida, mientras que el otro grupo recibió 67,5 microgramos. Tras evaluar 24 parámetros neurofisiológicos y probar con 74 análisis estadísticos univariados, no se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, excepto en 2 pruebas específicas con un leve peor puntaje en el grupo que recibió mayor cantidad de timerosal. Considerando el alto número de pruebas realizadas y que este hallazgo

estaba dentro de lo que se estimó previamente que se podría obtener por azar, los autores concluyen que la asociación entre déficit neurológico y exposición al timerosal es improbable o sin impacto clínico ¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson WW. Early Thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *NEJM* 2007; 357:1281-92.
2. Ball LK, Ball R, Pratt R.: An assessment of Thimerosal in Childhood Vaccines. *Pediatrics* 2001;107:1147-1154.
3. Price C, Goodson B, Stewart G. Thimerosal and autism. Technical report . Volume I. Accedido en: http://www.abtassociates.com/reports/Aut_Tech_Report_Vol1_090310.pdf el 18.mar.2011.
4. Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney J. National Autism Prevalence Trends From United States Special Education Data. *Pediatrics* 2005;115:e277-e282
5. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature. *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70 : 187-226
6. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Umido V, Clarkson T, Cernichiari e, et al. Mercury Levels in Newborns and Infants After Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines. *Pediatrics* 2008;121:e208-e214.
7. Gerbar JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *CID* 2009; 48:456-461.
8. Offit PA. Thimerosal and vaccines: A cautionary tale. *NEJM* 2007;357:1278-1279.
9. American Academy of Pediatrics (AAP). Thimerosal in vaccines—An interim report to clinicians (RE9935). *Pediatrics* 104: 570-574.
10. World Health Organization. Thimerosal as a vaccine preservative. *WER* 2000; 75:12-16
11. Immunization Safety Review Committee. Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine of the National Academics . Immunization safety review. Vaccines and autism. The National Academic Press. 2004.
12. Panamerican Health Organization. Update on thimerosal and autism. *Immunization Newsletter* 2005; 27: 8.
13. Muñoz A, Abarca K, Jiménez de la J J, Luchsinger V, O’Ryan M, Ripoll E, et al. Seguridad de las vacunas que contienen timerosal: declaración comité consultivo de inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (5): 372-376.
14. Clarkson TW, Magos L. The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 36:609–662, 2006

15. Burbacher T, Shen D, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1015-1021.
16. Parker S, Schwartz B, Todd J, Pickering L. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114; 793-804.
17. Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, et al. Early thimerosal exposure and neurological outcomes at 7 to 10 years. *NEJM* 2007; 357:1281-1292.
18. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118: e139-e150.
19. Schechter R, Grether J. Continuing increases in autism reported to California's developmental service system. *Mercury in retrograde. Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:19-24.
20. Price C, Thompson W, Goodson B, Weintraub E, Croen J, Hinrichsen V. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010; 126:656-664.
21. Tozzi A, Bisiacchi P, Tarantino V, De Mei B, D'Elia L, Chiarotti F, Salamso S. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2009; 123: 475-482.
22. Burbacher T, Shen D, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1015-1021.