

Respuesta del Dr. Luis Maya al Dr. César Cabezas

En su Carta al Editor, en relación a nuestro trabajo de revisión ⁽¹⁾, el Dr. Cabezas refiere que (sic) “desde el año 1991 venimos trabajando con vacunas en recién nacidos y menores de 5 años, sin haber documentado los efectos que mencionan en dicha revisión”. No obstante, la vacuna contra la hepatitis viral B (HvB), conteniendo timerosal como preservante, recién fue introducida en el Calendario de Inmunizaciones del Perú en el año 2004; asimismo, está claro que los recién nacidos y niños pequeños no pueden expresar los efectos agudos del daño causado por el etilmercurio, tales como parestesias, ataxia, trastornos visuales o auditivos, etc. ⁽²⁾, razón por la que se requiere el seguimiento a largo plazo de los afectados. Hemos de recordar que, en otros países, el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo, incluyéndose los desórdenes del espectro autista (DEA), se realiza, en promedio, a la edad de 6 años. Los autores, hasta la fecha, no conocemos estudio peruano alguno publicado que haya evaluado tasas de frecuencia de estas enfermedades en nuestro medio, por lo que se requiere urgentemente investigaciones que evalúen el impacto nacional de dichos trastornos, tal como se ha descrito en todo el mundo, aceptándose a la fecha la presencia de “una pandemia mundial silente de enfermedades del neurodesarrollo infantil” ⁽³⁾. No obstante, estamos convencidos que los aumentos recientes en la demanda de servicios educativos especiales, de atenciones en centros de terapia y de rehabilitación, así como de las atenciones médicas, psiquiátricas y psicológicas, registradas por este heterogéneo grupo de entidades observadas en nuestro país, indirectamente podrían reflejar los efectos de múltiples factores causales, entre los que destaca la contaminación mercurial.

Se cita un pequeño estudio fármacocinético descriptivo ⁽⁴⁾, para concluir erróneamente que el etilmercurio del timerosal no es tóxico en comparación con el metilmercurio, otro mercurial orgánico presente en el ambiente, el agua y los alimentos, de reconocida neurotoxicidad. Sin embargo, las evidencias actuales indican que el etilmercurio es igualmente tóxico o, inclusive, aún más que el segundo, pues su mayor grado de liposolubilidad le permite exhibir menor tiempo de vida media sanguínea (7 días), pero mayor tasa de penetración al sistema nervioso y mayor proporción de mercurio (Hg) inorgánico depositado en el cerebro de los animales de experimentación, en los que se ha evaluado comparativamente los efectos de los dos mercuriales orgánicos ^(5,6). La persistencia de Hg inorgánico en el cerebro animal se asoció a un significativo proceso de gliosis (inflamación de las células cerebrales que corresponden a la microglía), mientras que el número de astrocitos disminuyó. Es muy importante notar que, un marcado proceso de activación neuroinflamatoria ha sido demostrado últimamente en el cerebro de los niños autistas, incluyendo una significativa activación de la glía ⁽⁷⁾. Es así que, se ha tipificado fehacientemente que la sangre no es un buen indicador del riesgo de efectos adversos neurológicos, particularmente en condiciones de cambios muy rápidos en las concentraciones sanguíneas, tales como los observados después de las inmunizaciones, concluyéndose que la seguridad del timerosal no puede ser valorada merced a la rápida disminución de sus concentraciones sanguíneas, pues la acumulación de Hg en el cerebro de los niños expuestos puede ocurrir ⁽⁶⁾. Por otro lado, en una muy reciente investigación, Marques y col. ⁽⁸⁾ evaluaron el contenido de Hg en el cabello de niños brasileños expuestos a vacunas con timerosal; el cabello es el teji-

do a estudiar que refleja con mayor sensibilidad los depósitos corporales de Hg, pues la gran cantidad de radicales sulfhidrilos que posee, le permite concentrar este metal pesado. Los autores han documentado incrementos del orden del 446% en el contenido de Hg en el cabello, durante los primeros seis meses de vida de los niños estudiados, atribuyendo tales resultados a las inmunizaciones con etilmercurio que recibieron. Asimismo, Stajich y col. (9) reportaron incrementos significativos de las concentraciones sanguíneas de Hg, en las primeras 48 a 72 horas después de la aplicación de vacunas con timerosal, especialmente, en el grupo de niños pretérmino que evaluaron, a diferencia del estudio de Pichichero y col. (4), quienes iniciaron sus mediciones luego de 3 a 7 días de las inmunizaciones. Otros estudios en animales, han demostrado igualmente mayor toxicidad del etil sobre el metilmercurio (10,11), documentándose que el sistema nervioso toma preferentemente el Hg proveniente del timerosal, observándose concentraciones intracerebrales entre 5 y 7 veces más altas que los niveles medidos en la sangre de los animales de experimentación (5,12,13).

De otro lado, la experiencia danesa y los estudios realizados por el US CDC en dicho país (14-16), publicados hace cuatro años, muestran una serie de sesgos y fallas metodológicas, las mismas que han sido ampliamente criticadas (17-21). Entre sus principales limitaciones debemos señalar:

1. *Stehr-Green y col.* (14) llevaron a cabo un estudio ecológico, comparando la prevalencia de autismo en los niños nacidos en California, entre 1989 y 1996 (casos por 10 000), con la incidencia de autismo en niños hospitalizados de 2 a 10 años de edad, diagnosticados entre 1987 y 1999, en Suecia (por 100 000 personas-año), y el número de casos de autismo diagnosticados entre niños de 2 a 10 años, en Dinamarca, en relación a las dosis de exposición prome-

dio acumulativas de etilmercurio en las vacunaciones. Los autores concluyen que, si bien se observó una correlación significativa en California; luego de discontinuar el timerosal en Suecia, en el año 1992, la incidencia no varió y, paradójicamente, luego de la supresión del preservante ese mismo año en Dinamarca, el número de casos pareció aumentar. No obstante, es conveniente comentar lo siguiente:

- Los datos estadísticos no son comparables entre las tres zonas geográficas, pues se intercambian datos de prevalencia, incidencia y número de casos en California, Suecia y Dinamarca, respectivamente.
- Las dosis totales de exposición a etilmercurio (hasta los 2 años de edad) a través de las vacunaciones, en cada lugar de estudio, también son significativamente diferentes: California, 237,5 microgramos (μg); Suecia, 75 μg ; y, Dinamarca, 125 μg .
- Los esquemas de vacunación fueron también significativamente distintos entre las tres zonas estudiadas; por ejemplo, en los países europeos no se administró jamás la vacuna contra la HvB a los recién nacidos, tal como se hizo en los Estados Unidos, a partir del año 1991, cuando precisamente las curvas de prevalencia comenzaron a incrementarse dramáticamente en dicho país.
- Los datos del registro danés fueron obtenidos del *Danish National Centre for Register-Based Research*. Dicho registro incluyó solamente los casos de autismo reportados en los centros hospitalarios daneses hasta 1994 (*inpatients*), excluyendo a una clínica en Copenhagen, que representaba 20% de los casos a nivel nacional, hasta 1992. Sin embargo, desde 1995, el registro se amplió, llegando a captar todos los casos de autismo en dicho país, es decir, los de manejo hospitalario (*inpatients*) y los de tratamiento ambulatorio (*outpatients*).

- Madsen y col. ⁽²²⁾ documentaron que la relación *outpatients/inpatients* era de 13,5; estimándose, por lo tanto, un subregistro de los casos hasta antes de 1995, del orden de 93%, en Dinamarca. Es evidente que el aparente aumento de casos mostrado luego del retiro del timerosal en este país, es espurio y está dado por la inclusión de todos los casos de autismo en el sistema de registro.
- Asimismo, en 1993, ocurrió un cambio en los criterios de diagnóstico de las enfermedades mentales en Dinamarca (se abandonó los códigos del ICD-8 por los del ICD-10); los autores reconocieron que los aparentes aumentos en el registro de casos iniciales, entre 1993-1995, podrían deberse a los nuevos criterios de diagnóstico y a un mayor reconocimiento de la enfermedad.
- Finalmente, es muy interesante comparar las características epidemiológicas actuales de estas tres zonas geográficas. En California, donde la exposición a etilmercurio fue de hasta 237,5 μg ; el timerosal fue prohibido mediante una enmienda de la Gobernación de dicho estado, en el año 2003, mostrando una prevalencia actual de autismo de 600/100 000 niños (1 por cada 166). En Suecia, donde se empleó las menores dosis de Hg en las vacunas (75 μg), el timerosal fue retirado en 1992, reportando una prevalencia actual de 9,2/100 000 (1 caso por cada 10 869 niños); en tanto que, en Dinamarca, en donde la dosis de máxima exposición mercurial en las vacunas fue de 125 μg , el timerosal fue suprimido en el año 1992, y su tasa de prevalencia a la fecha es de 81/100 000 (1 por cada 1 234 niños). Tales diferencias son muy importantes, concluyéndose que aquellos países que emplearon menores dosis y retiraron el timerosal con anterioridad, exhiben tasas de prevalencia significativamente menores en la actualidad.

2. Madsen y col. ⁽¹⁵⁾ realizaron también un estudio ecológico, cuantificando la incidencia de autismo en Dinamarca, utilizando la misma fuente de datos que el estudio anterior. Reportaron todas las admisiones hospitalarias, desde 1971 hasta 1995, y todos los casos (ambulatorios y hospitalarios) en dicho país, desde 1995 hasta el año 2000. Al igual que el grupo anterior, luego del retiro del timerosal en las vacunas danesas, a partir de 1992, se observó un aparente incremento de la incidencia de autismo. No obstante, y tal como hemos señalado anteriormente, tal aumento se debió a la ampliación del sistema de registro de casos y los cambios en los criterios de diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas, y no a un aumento real de los casos de autismo en Dinamarca.

3. Hviid y col. ⁽¹⁶⁾ llevaron a cabo un estudio de cohortes en forma retrospectiva, en donde compararon el riesgo de autismo entre los niños daneses nacidos entre 1990 y 1992 (expuestos a vacunas con timerosal) y aquellos niños nacidos entre 1992 y 1996 (expuestos a vacunas sin timerosal). Al no hallar diferencias entre ambas cohortes, los autores concluyeron que sus resultados no avalaban una relación causal entre las vacunas con timerosal y el autismo. No obstante, igualmente, se debe tener en consideración los siguientes aspectos:

- Los investigadores emplearon la misma fuente de datos que los dos estudios precedentes, razón por la que el subregistro de casos y los cambios en los criterios de diagnóstico constituyen sesgos no corregidos.
- El análisis del sistema de registro de datos daneses ⁽²³⁾ muestra un importante porcentaje de pérdida de casos cada año, especialmente en las cohortes mayores (expuestas a timerosal); razón por la que se ha señalado que los hallazgos de los autores corresponderían a un reporte inadecuado de los casos ⁽¹⁸⁾. Por ejemplo,

en el año 1995, el registro muestra 97 casos de autismo en niños de 5 a 9 años de edad; sin embargo, esta cohorte corresponde a los niños de 10 a 14 años, para el año 2000, donde solamente se consigna 75; es decir, una pérdida de 22 casos (23% del grupo original de 1995). Para que las conclusiones de Hviid y col. fueran correctas, se requeriría el completo seguimiento de todos los casos durante el periodo de observación. Por lo tanto, la pérdida de los mismos en las cohortes mayores, disminuye artificialmente la prevalencia de autismo entre los niños expuestos a timerosal antes de 1992 y no establece diferencias con la cohorte de niños menores (no expuestos a timerosal). La pérdida de casos observada en el sistema de registro danés se acumula anualmente, por lo que para cada año registrado, proporcionalmente más casos perdidos se acumulan entre los grupos de mayor edad. El efecto de este sesgo permite una mejor evaluación de las cohortes menores, en detrimento de las mayores. Ello justifica que los autores encontraran menos casos en el grupo de expuestos al timerosal y más casos de autismo entre las cohortes no expuestas al preservante.

Adicionalmente a estos tres estudios hechos en Dinamarca, cuatro investigaciones adicionales (24-27) no han mostrado asociación entre la exposición mercurial y el autismo. En términos globales, tres estudios fueron realizados en una población genéticamente homogénea, como Dinamarca (14-16); las siete investigaciones fueron realizadas por autores relacionados laboralmente a la industria farmacéutica productora de vacunas, en tanto que solo una de las publicaciones declara tales conflictos de intereses (26). Cinco estudios (14-16,24,25) evaluaron exposiciones a Hg entre 50 y 66% menores que en los Estados Unidos. Ninguno de ellos evaluó exposiciones pre y posnatales a otras formas de Hg, además

de las vacunas. Ninguno de ellos fue diseñado para evaluar la posibilidad de detectar poblaciones genéticamente susceptibles al daño por Hg. Todos tienen fallas metodológicas y sesgos que establecen serias dudas con respecto a sus conclusiones. Cinco de ellos (14-16,24,25) fueron realizados en países con tasas de autismo significativamente menores que en los Estados Unidos. Excepto un estudio (27), el resto no ha sido validado por investigadores independientes. Ninguno de ellos ha establecido su poder estadístico ni la forma precisa como establecieron el tamaño de las muestras (17). Uno de ellos (27) ha sido retractado por su autor principal, quien finalmente concluyó que su estudio resultó neutral (no pudo confirmar ni rechazar la asociación causal) (28).

Por el contrario, y en adición a las evidencias epidemiológicas y ecológicas presentadas en nuestro trabajo (1), recientemente se ha publicado el primer estudio epidemiológico de corte metanalítico, que evalúa la asociación entre el timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil, monitoreando las vacunas administradas entre 1994 y 2000, en los Estados Unidos. Geier y col. (29) construyeron un modelo estadístico de la *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* del CDC de Estados Unidos, empleando la misma técnica epidemiológica desarrollada por Rosenthal y col., del Programa Nacional de Inmunizaciones del CDC de Estados Unidos (30). Dichos autores, luego de ajustar variables confusoras (dispersión geográfica, antecedentes médicos, uso de medicamentos previos, características demográficas), y de utilizar otras enfermedades seleccionadas *a priori* por no estar relacionadas a la exposición mercurial como controles (conjuntivitis, linfadenopatía, convulsiones febriles), compararon los efectos adversos entre 57 151 417 vacunas con timerosal vs. 47 985 230 inmunizaciones libres de dicho preservante, encontrando

asociación estadísticamente significativa entre la exposición a timerosal y autismo [OR 1,56, $p < 0,03$, CI 95% (1,05-2,34)], retardo mental [OR 2,36, $p < 0,0001$, CI 95% (1,54-3,62)], desórdenes del lenguaje [OR 2,78, $p < 0,0001$, CI 95% (1,75-4,48)], desórdenes de la personalidad [OR 2,06, $p < 0,0008$, CI 95% (1,33-3,21)], anormalidades del pensamiento [OR 5,85, $p < 0,0001$, CI 95% (2,38-15,2)], ataxia [OR 2,22, $p < 0,04$, CI 95% (1,01-5,10)] y otros desórdenes del neurodesarrollo [OR 1,61, $p < 0,0001$, CI 95% (1,27-2,05)].

En base a estas recientes evidencias epidemiológicas, conducidas por investigadores independientes, quienes han sido los únicos que han declarado sus potenciales conflictos de intereses en cada una de sus publicaciones, y de múltiples evidencias genéticas, clínicas, metabólicas, bioquímicas, terapéuticas; así como estudios en modelos animales y cultivos de células, tanto *in vivo* como *in vitro*, recientemente publicados; es que se ha documentado debidamente el papel del timerosal y/o del etilmercurio, como factores causantes, condicionantes y/o disparadores de múltiples enfermedades del neurodesarrollo infantil.

Cumpliendo precisamente nuestro deber como médicos, profesores universitarios e investigadores, de defender la seguridad e inocuidad de nuestras inmunizaciones, es que hemos recomendado el retiro apremiante de este preservante. El Ministerio de Salud, máximo ente rector sanitario en nuestro país, así también lo ha dispuesto recientemente, pues a través de la Resolución Ministerial 690-2006/MINSA, del 25 de julio de 2006 ⁽³¹⁾, ha procedido a reemplazar las vacunas contra la HvB y contra la difteria, pertussis y tétanos (DPT), que contenían dosis tóxicas de timerosal, por vacunas pentavalentes (HvB, DPT + la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo B), las que poseen tan solo 3 μg de etilmercurio (de

acuerdo al productor), en nuestro Esquema o Calendario Nacional de Vacunación regular, a partir del 1° de enero de 2007. Ello convierte al Perú, en el primer país en vías de desarrollo, que retira las vacunas con dosis tóxicas de timerosal, al igual que lo han hecho prácticamente todas las naciones avanzadas del mundo. Los autores esperamos que el ejemplo peruano sea prontamente imitado por el resto de países que aún no han suprimido esta neurotoxina, pues, qué duda cabe, el bienestar y la salud de nuestros niños, es nuestro máspreciado bien.

Referencias bibliográficas

1. Maya L, Luna F. El timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil. *An Fac Med Lima*. 2006;67(3):255-74.
2. Clarkson T, Magos L, Myers, G. The toxicology of mercury – Current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003;349:1731-7.
3. Gradjean P, Landrigan P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet*. Published on line November 8, 2006. DOI: 10.1016/50140-6736(06)69665-7.
4. Pichichero M, Cernichiari E, Lopreiato J, et al. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *The Lancet*. 2002;360:1737-41.
5. Magos L, Brown W, Sparrow S, et al. The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol*. 1985; 57:260-7.
6. Burbacher T, Shen D, Liberato N, et al. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1015-21.
7. Vargas D, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57:67-81.
8. Marques R, Dórea J, Fonseca M, et al. Hair mercury in breast-fed infants exposed to thimerosal-preserved vaccines. *Eur J Pediatr*. 2007; DOI:10.1007/s00431-006-0362-2.
9. Stajich G, Lopez G, Harry S, et al. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J Pediatr*. 2000;136:679-81.
10. Tyrphonas L, Nielsen N. Pathology of chronic alkylmercurial poisoning in swine. *Am J Vet Research*. 1973;34:379-92.
11. Leonard A, Jacquet P, Lauwerys R. Mutagenicity and teratogenicity of mercury compounds. *Mutat Res*. 1983;114:1-18.
12. Clarkson T. The three faces of mercury. *Environ Health Perspect*. 2002;110(1):11-23.

13. Cernichiari E, et al. Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology*. 1995;16:705-10.
14. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, et al. Autism and thimerosal-containing vaccines. Lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med*. 2003;25(2):101-6.
15. Madsen K, Lauritsen M, Pedersen C, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: Negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics*. 2003;112(3):604-6.
16. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2003;290(13):1763-66.
17. Parker S, Schwartz B, Todd J, et al. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data. *Pediatrics*. 2004;114(3):793-804.
18. Bernard S. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2004;291(2):180.
19. Blaxill M. Concerns continue over mercury and autism. *Am J Prev Med*. 2004;26:91.
20. Trelka J, Hooker B. More on Madsen's analysis. *J Am Phys Surg*. 2004;9:101.
21. Rimland B. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2004;291(2):180.
22. Madsen K, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1477-82.
23. Danish Institute for Computer Assisted Reporting. Registry Data Set. Compiled 2003. Available at: <http://www.safeminds.org/sfpub/sfpub.html>. Accessed October 10, 2003.
24. Andrews N, Miller E, Grant A, et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004;114(3):584-91.
25. Heron J, Golding J and the ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004;114(3):577-83.
26. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):139-50.
27. Verstraeten T, Davis R, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: A two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*. 2003;112(5):1039-48.
28. Verstraeten T. Thimerosal, the Centers for Disease Control and Prevention, and GlaxoSmithKline. *Pediatrics*. 2004;113:932.
29. Geier D, Geier M. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(4):401-13.
30. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs. whole-cell pertussis vaccine. A postmarketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:457-60.
31. Ministerio de Salud. República del Perú. Resolución Ministerial No. 690-2006/MINSA, 25 de julio de 2006. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe>