

Respuesta del Dr. Luis Maya al Dr. Alvaro Whittembury

Nuestro trabajo (¹), efectivamente es una revisión bibliográfica sobre los evidencias originales publicadas en relación al timerosal (o tiomersal, tal como se le conoce en Europa), y las enfermedades del neurodesarrollo infantil, por lo que está sujeto a las naturales limitaciones de un trabajo de revisión. Sin embargo, el Dr. Whittembury se equivoca cuando se refiere a que no hemos realizado una revisión sistemática.

Llevamos a cabo la recopilación de las referencias utilizando cuatro de los principales y más prestigiosos buscadores electrónicos de información médica actuales en la Web: Pub Med, MD Consult, HINARI y DOYMA, empleando como palabras clave 'autismo', 'vacunas', 'timerosal/tiomersal', 'desórdenes del espectro autista', 'etilmercurio' y 'neurodesarrollo infantil', revisando toda la información publicada en idioma inglés, en los últimos 10 años, hasta fines de julio de 2006. No obstante, si alguna referencia encontrada en las fuentes originales era de relevancia, también buscamos dichas publicaciones, incluso si tuvieran más de 10 años de aparecidas o hubieran sido escritas originalmente en otro idioma. Adicionalmente, se agregó datos de la información científica publicada por el Autism Research Institute (²), institución en la cual uno de los autores (ML) es miembro afiliado, de la US Food and Drug Administration (FDA), de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), de la US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), de la European Medical Evaluation Agency (EMA), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la US Environmental Protection Agency (EPA), del US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de la Casa de Representantes del Congreso de los Estados

Unidos, del US National Research Council, del US National Toxicology Program, del US Environmental Working Group, entre otros.

Asimismo, el Dr. Whittembury, quien tiene estudios de maestría en epidemiología, parece privilegiar en sus conclusiones tan solo las publicaciones de corte epidemiológico, ignorando las múltiples evidencias clínicas, bioquímicas, farmacológicas, terapéuticas, biomoleculares, toxicológicas, de bioseguridad, toxicológicas fetales y sobre la salud reproductiva, que sindicaron al etilmercurio del timerosal como el agente causante, disparador o agravante, no solo de autismo, como inexactamente señala, sino también de muchas otras enfermedades del neurodesarrollo infantil. Cabe señalar que, todas las evidencias epidemiológicas publicadas a la fecha son pobres desde el punto de vista del rigor científico, pues se dispone de estudios de cohortes, de casos y controles, un estudio transversal e investigaciones de corte ecológicas, todos los cuales tienen una capacidad de moderada a pobre para poder 'demostrar' la causalidad de una entidad; ningún estudio aleatorizado controlado, que son los de mayor capacidad, ha sido realizado. No obstante, recientemente se ha llevado a cabo la primera investigación epidemiológica de tipo metaanalítica en los Estados Unidos (³), que ha encontrado asociación entre la exposición a timerosal y el incremento del riesgo de desarrollar autismo, así como otras seis enfermedades del neurodesarrollo infantil (véase la respuesta a la Carta al Editor anterior del Dr. Cabezas).

En nuestra revisión, incluimos todos los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha de entrega del manuscrito, tanto aquellos que encontraron relación causal,

como los que concluyeron lo contrario; no hemos rechazado evidencia alguna, como señala en su comunicación. De otro lado, menciona algunos puntos que, en su opinión, podrían sesgar nuestro trabajo. A continuación discutimos cada uno de ellos:

1. El trabajo de Pichichero y col. ⁽⁴⁾ es un estudio descriptivo que no fue diseñado para evaluar el efecto biológico o la seguridad del timerosal. Los autores se limitaron a cuantificar variables farmacocinéticas del preservante y estimaron (no midieron) el tiempo de vida media sanguíneo de dicha sustancia, en una muestra de tan solo 33 niños. Múltiples limitaciones y fallas metodológicas han sido encontradas en dicha investigación ⁽¹⁻⁵⁾; sin embargo, la más importante de todas es que las evidencias actuales han concluido que el etilmercurio no puede ser juzgado solamente por sus niveles sanguíneos, sino que es más importante su biodisponibilidad en órganos grasos (tal como el sistema nervioso central), ya que su liposolubilidad le confiere mayor penetración a dichas localizaciones, en comparación con el metilmercurio ^(6,7) (véase respuesta a la Carta al Editor anterior del Dr. Cabezas).
2. Todos los artículos epidemiológicos publicados por investigadores independientes, en relación al timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil, han encontrado asociación causal. Si bien, la mayoría de ellos se ha realizado estudiando el Sistema de Reportes de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) de los Estados Unidos, es necesario mencionar que Geier y col. también han sido los únicos en tener acceso a la Vaccine Safety Datalink (VSD), hasta la fecha, siendo también los únicos que han podido validar los resultados de Verstraeten y col. ⁽⁸⁾ quienes emplearon esta misma fuente de datos. Sin embargo, estos autores llegaron a conclusiones muy diferentes, sosteniendo que, tanto por la VAERS como por la VSD, la exposición a mercurio (Hg) -a través de las vacunas conteniendo timerosal administradas en los Estados Unidos- sí fue un factor de riesgo significativo para la aparición de desórdenes del neurodesarrollo infantil ⁽⁹⁾. Asimismo, en sus últimas publicaciones, estos autores han incorporado información de otras fuentes adicionales, tales como los Servicios del Departamento del Desarrollo de California (CDDS) y del US Department of Education, con resultados igualmente similares ⁽¹⁰⁾.
3. Las limitaciones de la VAERS también han sido expuestas ⁽⁵⁾; no obstante, es conveniente señalar que el CDC retiró prontamente una versión inicial de la vacuna contra el rotavirus, debido a su asociación con intususcepción intestinal, analizando únicamente esta fuente de datos. Asimismo, la utilidad de la VAERS ha sido repetidamente examinada tanto por el CDC, como por la FDA, para la evaluación epidemiológica de la seguridad de sus vacunas ⁽¹¹⁻¹⁹⁾. A la fecha, el Programa Nacional de Inmunizaciones (NIP) del CDC, continúa evaluando la seguridad de las vacunas a través de la VAERS. Chen y Rosenthal, del NIP, han reportado que las potenciales limitaciones de la VAERS (tales como subregistros, reportes erróneos, exposiciones múltiples, evoluciones diferentes y ausencia de denominadores precisos), se aplican de igual manera cuando se compara vacunas administradas a dos poblaciones similares; por lo tanto, esta fuente de datos permite la determinación de relaciones cuantitativas entre la exposición a determinadas vacunas y sus efectos adversos en forma efectiva ⁽²⁰⁾.
4. Goodman y col. ⁽²¹⁾ han analizado la posibilidad de que la VAERS fuera influenciada por factores externos, tales como la difusión de la asociación entre

la aplicación de vacunas conteniendo timerosal y el autismo, por parte de la prensa norteamericana y/o por razones judiciales; no obstante, de acuerdo al estudio de esta fuente de datos, se ha establecido que el 62% (33/53) de los reportes de autismo, atribuidos a las vacunas administradas desde 1994 hasta 1997, en los Estados Unidos, fueron recibidos antes de la publicación del primer estudio que estableciera tal asociación causal, en abril de 2001; por lo que, se ha descartado los sesgos atribuidos a estos factores (3).

5. Los estudios epidemiológicos que no han encontrado asociación, no la descartan definitivamente, tal y como cada una de dichas publicaciones lo reconoce dentro de sus limitaciones. Por otro lado, graves sesgos y fallas metodológicas han sido extensamente descritos en dichas investigaciones (véase la respuesta a la Carta al Editor del Dr. Cabezas), siendo éstos de tal magnitud, que invalidarían sus conclusiones (22-25).
6. Además de la dosis total de exposición al etilmercurio, el momento exacto de la aplicación de las vacunas conteniendo timerosal, ha sido considerado crítico en la evaluación del daño. Está ampliamente reconocido que los fetos en desarrollo y los niños pequeños son desproporcionalmente afectados por la exposición a Hg (26); es por ello que, no estamos de acuerdo con la apreciación que hace el Dr. Whittembury, en el sentido que los calendarios de inmunización europeos se parecen a los peruanos, pues en ninguno de los países en donde se haya conducido estudio epidemiológico alguno con respecto al impacto del timerosal (Dinamarca, Suecia, Inglaterra) se ha empleado la vacuna contra la hepatitis viral B a los recién nacidos, tal como se realizó en nuestro medio, hasta el año 2006. Con el agravante que, en

los Estados Unidos, donde este tipo de vacuna se empleó masivamente desde 1991 (cuando precisamente la prevalencia de los desórdenes del espectro autista comenzó a incrementarse significativamente), esta vacuna contenía 12,5 μg de etilmercurio, es decir, la mitad de la dosis que se empleó en nuestro país; sin considerarse además las vacunas administradas durante el embarazo, tal como la inmunización contra el tétanos, que se suministra rutinariamente a nuestras gestantes. Por otro lado, efectivamente existe una gran diferencia entre las tasas actuales de autismo en Europa y los Estados Unidos; por ejemplo, en Dinamarca, donde el timerosal fue retirado en 1992, la prevalencia de autismo es de solo 1 por cada 1 243 niños (81/100 000), mientras que en Norteamérica es de 1 por cada 166 (600/100 000) (27).

7. Los autores no podemos presentar ni discutir la posibilidad de que las enfermedades del neurodesarrollo sean más frecuentes entre los pescadores o las familias con mayores recursos económicos, pues no existen estudios realizados a la fecha sobre dichas materias; aunque creemos que la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud haría muy bien en comenzar a estudiar no solo estos aspectos, sino también las tasas de frecuencia nacionales de los desórdenes del neurodesarrollo infantil, dado que no disponemos de estudios epidemiológicos peruanos que evalúen dichas enfermedades hasta el momento. No obstante, en relación al primer punto, es muy difícil que la exposición al Hg de los alimentos marinos ocurra en el primer año de vida de un niño, dado que la ablactancia se realiza usualmente a partir del sexto mes de vida y la ingesta de pescado se inicia frecuentemente después del primer año. Además de ello, a pesar de que las evidencias actuales señalan

claramente que todas las formas de exposición mercurial son tóxicas, especialmente sobre los niños y fetos en desarrollo, es muy diferente la exposición en bolos parenterales a etilmercurio in útero, en un recién nacido o en los primeros meses de vida, merced a las vacunas con timerosal y la contaminación oral a metilmercurio a través de los alimentos. Aún más, la absorción de Hg contenido en la leche materna u otros alimentos, estará limitada por las barreras naturales del tubo digestivo, así como por los mecanismos metabólicos y de desintoxicación fisiológicos, tales como los niveles de metalotioneínas intestinales ⁽²⁸⁾, la ingesta concomitante de grandes cantidades de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados ⁽²⁹⁾, el contenido dietético de cisteína ⁽³⁰⁾, los niveles séricos de glutatión ⁽³¹⁾, etc.

8. El Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos es una institución privada que fue contratada por el CDC para revisar la información con respecto al timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil, a fin de que actúe como árbitro en la disputa de esta controversia, entre las numerosas instituciones no gubernamentales de lucha contra el autismo de ese país y las oficinas federales sanitarias norteamericanas, dada la pérdida de la confianza pública sobre estas últimas, con respecto a sus políticas de vacunación y sus potenciales conflictos de intereses con la industria farmacéutica. En el año 2001, el IOM determinó:

1. Que la evidencia era inadecuada para aceptar o rechazar la relación entre la exposición a timerosal en las vacunas y los desórdenes del neurodesarrollo de autismo, el desorden del déficit de la atención e hiperactividad y el retraso del lenguaje.
2. Que a pesar de que la hipótesis que la exposición al timerosal contenido en las vacunas podía estar asociada con desórdenes del neurodesarrollo no estaba establecida y se basaba en información indirecta e incompleta, las analogías primarias con el metilmercurio y los niveles de máxima exposición contenidos en las vacunas colocadas en los niños mostraban que dicha hipótesis era biológicamente posible.
3. El comité hizo la recomendación específica que las vacunas libres de timerosal sean usadas en los Estados Unidos para infantes, niños y mujeres embarazadas.
4. El comité hizo también recomendaciones sobre temas de política e investigación, que son centrales para resolver totalmente las cuestiones pendientes relacionadas al timerosal, los mismos que hasta ahora, lamentablemente, no han sido realizados ⁽³²⁾.

No obstante, lejos de acabar con la disputa, y más bien exacerbándola, tan solo tres años después, basados únicamente en los estudios epidemiológicos publicados por el propio CDC hasta entonces (los mismos que han sido duramente criticados por sus sesgos y fallas metodológicas), el IOM se volvió a pronunciar en el sentido que la evidencia epidemiológica favorecía el rechazo de la asociación causal entre el timerosal y el autismo (sin considerar otras enfermedades del neurodesarrollo infantil), y que no era necesario que se condujeran más estudios para evaluar tal relación causal. A pesar de ello, mantuvo su posición con respecto al empleo de vacunas libres de timerosal en los Estados Unidos ⁽³³⁾. Los autores no hemos considerado estas publicaciones en nuestra revisión, por no ser investigaciones originales; más aún, las múltiples evidencias científicas publicadas posteriormente (tanto epidemiológicas como no epidemiológicas), denotan claramente que dicha asociación sí es posible, no incluyendo

tan solo al autismo, sino también muchas otras enfermedades del desarrollo neurológico infantil. Es de destacar que, últimamente, el propio IOM ha puesto en tela de juicio el manejo de la información de los datos de seguridad de las vacunas por parte del CDC, dejando abierta la posibilidad de realizar mayores estudios en un futuro cercano ⁽³⁴⁾.

Asimismo, una investigación de tres años de duración, por parte del Subcomité de Derechos Humanos y de la Salud, del Comité de Reformas Gubernamentales, de la Casa de Representantes del Congreso de los Estados Unidos ⁽³⁵⁾, cuestiona duramente al CDC y a la FDA, señalando que dichas instituciones han infringido sus deberes para monitorear la seguridad de las vacunas, concluyendo categóricamente tres puntos principales:

1. Que el timerosal, usado como preservante en las vacunas, está relacionado a la epidemia de autismo en ese país.
2. Que la epidemia de enfermedades del neurodesarrollo infantil norteamericana, con toda probabilidad, pudo haber sido prevenida o detenida, si la FDA no hubiera permanecido inerte con respecto a la falta de datos sobre la seguridad de las inyecciones con timerosal y el incremento significativo de la exposición infantil a dicha conocida neurotoxina.
3. Que la falla de sus agencias públicas de salud era indicativa de negligencia institucional para auto-protegerse y un malentendido proteccionismo hacia la industria farmacéutica.

Agradecemos las buenas intenciones del Dr. Whittembury, en el sentido de la importancia sobre la constante crítica en la naturaleza del ser humano y sus acciones, así como su reflexión sobre el pensamiento de Carl Sagan. No obstante, y dadas las evidencias muy claras entre la asociación de la

exposición a timerosal y las diversas enfermedades del neurodesarrollo infantil, que hemos compendiado en nuestra revisión, los autores creemos que las palabras del inmortal filósofo alemán Arthur Schopenhauer son más apropiadas: “Toda verdad atraviesa tres etapas: primero es ridiculizada, luego es violentamente combatida y, finalmente, es aceptada como evidente”.

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. Autism Research Institute. Disponible en <http://www.autismwebsite.com>
3. 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.
4. Pichichero M, Cernichiari E, Lopreiato J, et al. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet*. 2002;360:1737-41.
5. 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.
6. Magos L, Brown W, Sparrow S, et al. The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol*. 1985;57:260-7.
7. 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.
8. 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;112:1039-48.
9. Geier D, Geier M. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis. *Med Sci Monit*. 2005;11(4):CR160-70.
10. Geier D, Geier M. Early downward trends in neurodevelopmental disorders following removal of thimerosal-containing vaccines. *J Am Phys Surg*. 2006;11(1):8-13.
11. Braun M, Mootrey G, Salive M, et al. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics*. 2000;106:E51.

12. DuVernoy T, Braun M. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*. 2000;106:E52.
13. Haber P, Chen R, Zanardi L, et al. VAERS Working Group (2004). An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? *Pediatrics*. 2004;113:e353-9.
14. Lloyd J, Haber P, Mootrey G, et al. VAERS Working Group. Adverse event reporting rates following tetanus-diphtheria and tetanus toxoid vaccinations: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1997. *Vaccine*. 2003;21:3746-50.
15. McMahon A, Iskander J, Haber P, et al. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of reports from the vaccine adverse events reporting system, 1990-2003. *Pediatrics*. 2005;115:453-60.
16. Pool V, Braun M, Kelso J, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2000;110:E71.
17. 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.
18. Singleton J, Lloyd J, Mootrey G, et al. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. *Vaccine*. 1999;17:2908-17.
19. Wattigney W, Mootrey G, Braun M, et al. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Pediatrics*. 2001;107:E83.
20. Chen R, Rosenthal S. An errant critique that misses the mark. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:464-5.
21. Goodman M, Nordin J. Vaccine adverse event reporting system reporting source: a possible source of bias in longitudinal studies. *Pediatrics*. 2006;117:387-90.
22. Bernard S. Association between Thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2004;291:180.
23. Blaxill M. Concerns continue over mercury and autism. *Am J Prev Med*. 2004;26:91.
24. Rimland B. Association between Thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2004;291:180.
25. Trelka J, Hooker B. More on Madsen's analysis. *J Am Phys Surg*. 2004;9:101.
26. Goldman L, Shannon M, and the Committee on Environmental Health. American Academy of Pediatrics. Technical Report: Mercury in the environment: implications for pediatricians. *Pediatrics*. 2001;108:197-205.
27. Yasbak F. Autism seems to be increasing worldwide, if not in London. *BMJ Letter*. 2004;328:226-7.
28. 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.
29. Marszalek J, Lodish H. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. *Annu Rev Cell Des Biol*. 2005;21:633-57.
30. Minet J, Bisse E, Aebischer C, et al. Assessment of vitamin B-12, folate, and vitamin B-6 status and relation to sulfur amino acid metabolism in neonates. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:751-7.
31. James S, Slikker W, Melnyk S, et al. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. *Neurotoxicology*. 2005;26:1-8.
32. Institute of Medicine (US). Immunization Safety Review: Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
33. Institute of Medicine (US). Immunization Safety Review: Vaccines and autism. Washington, D.C.: National Academy Press; 2004.
34. Institute of Medicine (US). Vaccine Safety Research, Data Access, and Public Trust. Washington, D.C.: National Academy Press; 2005.
35. Mercury in Medicine. Taking Unnecessary Risks. A Report Prepared by the Staff of the Subcommittee on Government Reform. United States House of Representatives. Chairman Dan Burton; 2003.