

**Carta del Dr. Cesar Cabezas Sánchez al Director de
Anales de la Facultad de Medicina**

Dr. José Pacheco
Revista Anales de la Facultad de Medicina
UNMSM.-

Estimado Dr. Pacheco:

Quiero comentarle sobre las versiones periodísticas sobre el artículo del Dr. Maya publicado en la Revista de la Facultad, sobre el timerosal y vacunas. Desde el año 1991, venimos trabajando con vacunas en recién nacidos y menores de 5 años, sin haber documentado los efectos que mencionan en dicho tema de debate. Por otro lado, hay estudios serios, en países en donde se retiró las vacunas con timerosal y los casos de autismo siguen en igual o en mayor número. Siendo este tema controversial, la difusión a través de los medios de aspectos no comprobados perjudica la aceptación de las vacunas en la población.

Conociendo las miles de vidas que salvan las vacunas y el ahorro en el sufrimiento y la economía de las familias así como del país, considero no muy serio que los médicos, que debiéramos mas bien mejorar la protección de la salud, estemos sembrando

la desconfianza en las vacunas, atribuyéndoles efectos no comprobados.

Considerando que los autores son los responsables de los artículos que escriben, sería pertinente aclarar que ni la Revista ni la Facultad avalan necesariamente lo que dicen en este caso el Dr. Maya y col.

También somos profesores de la Facultad y no compartimos lo expresado en el tema de debate que se comenta.

Agradeciendo pueda comentarse este asunto entre los miembros de la Revista y la Facultad, me despido. Adjunto una revisión sobre el tema.

Muchos saludos.

César Cabezas.

Vacunas y timerosal: no hay evidencias científicas que muestren riesgo de autismo y desórdenes neurológicos

Dr. Cesar Cabezas Sánchez

El timerosal es un compuesto orgánico que contiene etilmercurio, el cual ha sido usado como preservante de algunas vacunas, sobretudo en la presentación de multidosas, desde los años 30. El etilmercurio es diferente del metilmercurio; este último sí se conoce que es neurotóxico. Sin embargo, el metabolismo del etilmercurio es diferente del metilmercurio⁽¹⁾. En realidad se quiso inferir que la toxicidad del metilmercurio era similar al etilmercurio presente en el timerosal. En el año 2001, el informe del Comité de Seguridad de las Inmunizaciones de Estados Unidos de Norte América concluyó que las evidencias eran insuficientes para aceptar o rechazar la relación causal entre timerosal y los desórdenes neurológicos del desarrollo y que se requería de más investigaciones para definir esta posible asociación⁽²⁾. Estos estudios han sido realizados en los últimos años, algunos de los cuales citamos a continuación.

En base a los datos del Registro Civil Danés, se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de niños nacidos entre los años 1991 y 1996, reuniéndose casi 500 000 niños y, a partir de registros psiquiátricos, se identificó 440 casos de autismo y 787 casos de desórdenes del espectro autístico⁽³⁾. Hasta julio de 1992, en Dinamarca se había estado usando vacunas de pertusis con timerosal como preservante y después de esa fecha la vacuna pertusis no contiene timerosal. Por tanto, se tiene una cohorte de niños expuestos a timerosal y una cohorte de niños no expuestos a timerosal. Después de realizar una serie de ajustes para edad,

calendario de inmunización, sexo, peso al nacer, Ápgar a los 5 minutos y otras variables, el riesgo relativo entre los vacunados expuestos a pertusis con timerosal y la misma vacuna pertusis sin timerosal, los autores concluyeron que los resultados no respaldaban una relación causal entre niños vacunados con vacunas que contienen timerosal y el desarrollo de desórdenes del espectro autístico⁽³⁾.

Un estudio, también publicado por el grupo danés, utiliza el número de niños de 2 a 10 años de edad con el diagnóstico de autismo, en un periodo de tiempo que va desde 1971 a 2000. En este intervalo, se registró más de 900 niños con este desorden, lo que se relaciona con el periodo en que se usó vacunas con timerosal en Dinamarca (antes de julio de 1992) y el periodo posterior, cuando ya no se usaba timerosal en las vacunas de dicho país. De acuerdo con los resultados, se puede observar que durante el tiempo en el cual se usaba las vacunas que contenían timerosal, la frecuencia de casos se mantenía relativamente estable y cuando se retira el timerosal de las vacunas, en el año 1992, comienza en todos los grupos etáreos a incrementarse el diagnóstico de los casos de autismo. Los autores concluyen que la discontinuación de las vacunas conteniendo timerosal, en Dinamarca, en 1992, fue seguida por un incremento en la incidencia de autismo. Por tanto, los datos ecológicos no respaldan la correlación entre vacunas conteniendo timerosal y la evidencia de autismo⁽⁴⁾. Es decir, ya no hay timerosal en las vacunas; sin embargo, el número de casos se sigue incrementando.

Otro estudio de tipo cohorte prospectivo⁽⁵⁾ realizado al sur de Londres, Avon, en el

¹ *Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Profesor de la Facultad de Medicina de la UNMSM.*

Reino Unido, pudo seguir a más de 14 000 niños, desde los 6 meses a 91 meses de edad, estimándose la cantidad de timerosal recibida en relación a las vacunas de 3, 4 y 6 meses de edad, y se comparó con mediciones de nivel cognitivo y del desarrollo conductual en ese periodo de seguimiento. Empleando un modelo de análisis multivariado, el OR sin ajustes sugirió un beneficio el recibir la vacuna que contenía timerosal en diferentes momentos del seguimiento. Por ejemplo, había menos hiperactividad y problemas de conducta a los 47 meses de edad con la exposición a los 3 meses, menos problemas del desarrollo motor a los 30 meses y exposición a los 6 meses y otras relaciones similares. Después de hacer ajustes para diferentes variables que supuestamente tengan que ver también con autismo (peso al nacer, gestación, género, educación materna, paridad y otras) -citan hasta 69 estimaciones-, solo en una de ellas se encontró un resultado en la dirección de la hipótesis. Los autores de este estudio de cohorte prospectiva finalizan diciendo “Nosotros no encontramos evidencia convincente que la exposición temprana a este derivado del mercurio timerosal, tenga un efecto deletéreo en un desorden neurológico o psicológico persistente”.

Una revisión y análisis de la bibliografía existente sobre este tema concluye: “Los estudios no demuestran una asociación entre vacunas que contienen timerosal y desórdenes del espectro autístico” (6). En julio de 2006, el *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* de la OMS concluyó que no hay evidencias de toxicidad en infantes, niños o adultos expuestos a timerosal (conteniendo etilmercurio) en vacunas (7).

Cuando se busca determinar la causalidad entre una determinada exposición (aplicación de un tipo de vacuna o una vacuna con timerosal) y un resultado o efecto (autismo o un desorden del espectro autístico), no es suficiente cumplir con una asociación puramente estadística, sino fun-

damentalmente cumplir con los criterios de causalidad:

- Relación temporal ¿Procede la causa al efecto?
- Verosimilitud ¿Es compatible la asociación con nuestros conocimientos? (Mecanismo de acción, pruebas obtenidas en experimentos animales)
- Coherencia ¿Otros estudios han obtenido resultados similares?
- Intensidad ¿Cuál es la intensidad de la asociación entre la causa y el efecto? (Riesgo relativo)

Si consideramos estos criterios y los aplicamos a los diferentes tipos de estudios relacionados con vacunas y autismo realizados, podemos observar que:

En cuanto a la relación temporal, la exposición debe preceder al efecto. En este sentido, los estudios de tipo cohorte buscan cumplir este criterio, en razón a que en dicho tipo de estudio se parte de la exposición (vacunados o no vacunados) y se busca en el tiempo el efecto (autismo); en este sentido, los diferentes estudios de cohortes rechazan la asociación causal.

El criterio de verosimilitud, es decir, es posible que de acuerdo a los conocimientos actuales se pueda explicar el efecto observado, en realidad se ha querido ‘trasladar’ la toxicidad del metilmercurio al etilmercurio (timerosal), en base al conocimiento de la toxicidad neurológica del metilmercurio. Sin embargo, se conoce que la biodisponibilidad del etilmercurio es diferente. Así mismo, en la actualidad, la etiología del autismo está más relacionada en bases genéticas que del lado tóxico; por tanto, tampoco se cumpliría este criterio.

Los diferentes estudios citados y realizados en diferentes lugares del mundo coinciden en no encontrar asociación entre vacunación y autismo; por ende, no se cumple el criterio de coherencia.

En lo relativo a la intensidad de la asociación entre la causa o factor de exposición (vacuna) y el efecto (autismo), se ha observado que tanto los riesgos relativos o su medición equivalente (OR) no muestran asociación; por ello, tampoco se cumple este criterio de la intensidad de la asociación.

En uno de los estudios, se midió si con el mayor número de vacunas con timerosal (número de dosis de vacunas pertusis) la asociación debería hacerse más evidente, lo cual tampoco pudo observarse, no cumpliéndose con el criterio de relación dosis-respuesta.

En el estudio ecológico de Dinamarca, se observa que, al suspender la exposición (timerosal en las vacunas) no desaparece el efecto (autismo); todo lo contrario, la frecuencia de autismo se incrementó, de lo cual se deduce que la exposición del timerosal en las vacunas no tiene que ver en el autismo. Debe haber otras razones que permitan explicar este incremento de casos de autismo, que no se debería al timerosal; y en este sentido tampoco se cumple el criterio de reversibilidad.

Finalmente, respecto al criterio del tipo de diseño de estudios e interpretaciones de datos, los diferentes estudios -serie de casos, estudio ecológico, estudio caso control, cohortes retrospectivos y cohortes

prospectivos-, llevan a la misma conclusión: no existe asociación entre vacunación contra sarampión y autismo, ni existe asociación entre las vacunas con timerosal y autismo.

Como conclusión final, diremos que, a la luz de las evidencias previas y actuales, no existe una relación causal entre un tipo de vacunas si éstas contienen timerosal y el desarrollo de autismo o un desorden del espectro autístico.

Referencias bibliográficas

1. 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.
2. CDC. The safety review of thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders conducted by the Institute of Medicine. 2004.
3. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2003;290:1763-6.
4. Madsen K, Lauritsen M, Pedersen C, et al. Thimerosal and occurrence of autism: Negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics*. 2003;112:604-6.
5. Heron J, Golding and 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;114:577-83.
6. Parker, S, Schwartz B, Todd J, et al. Thimerosal containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data. *Pediatrics*. 2004;114:793-804.
7. WHO http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html

Respuesta al Dr. César Cabezas del Director de Anales de la Facultad de Medicina

Estimado Dr. César Cabezas:

En primer lugar, permítame agradecerle por su interés por el tema de debate “El timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil”, de los Drs. Luis Maya y Flora Luna.

El artículo en referencia fue aceptado por los revisores árbitros de la Revista Anales y con aprobación del Comité Editorial de la Revista. Por los antecedentes científicos publicados sobre el timerosal, el artículo fue admitido como Tema de Debate y no como artículo de revisión. Tal como esperábamos, el tema ha despertado interés en el círculo científico -y también en el periodístico, lo cual escapa de nuestras manos.

En las Instrucciones para los Autores, Ud. podrá encontrar que Anales de la Facultad de Medicina acepta “Temas de Debate -destinada a presentar y sustentar opinión que enriquezca el debate en áreas de interés en el campo de la medicina y la Salud Pública”. Por otro lado, en las mismas Ins-

trucciones puede Ud. leer que “La publicación de trabajos por Anales de la Facultad de Medicina de San Fernando en sus diferentes secciones no involucra necesariamente solidarizarse con las opiniones vertidas por el o los autores”.

La revisión que Ud. remite con su carta será considerada para ser publicada en la sección Cartas al Editor del próximo número, conjuntamente con la eventual respuesta de los autores del Tema de debate, a quienes les hemos remitido su carta y revisión.

Al agradecer nuevamente su participación, me despido de Ud.

Atentamente,

Dr. José Pacheco Romero
Director
Anales de la Facultad de Medicina

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>

Carta del Dr. Alvaro Whittembury Vlásica al Director de Anales de la Facultad de Medicina

Estimador Sr:

En el volumen 67 número 3, del año 2006, su revista publicó un artículo de revisión del Dr. Luis Maya y la Dra. Flora Luna, en la sección de Temas de debate ⁽¹⁾.

En este artículo se pretende hacer recopilación de la información relevante sobre el timersal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil (ENDI). Sin duda que es una revisión bastante extensa y que debe haber llevado bastante tiempo al autor completarla. Por la metodología aplicada, se trata de una revisión clásica de la literatura, en la cual el autor se ha basado en su criterio y su experiencia sobre el tema para decidir qué artículos incluir o descartar en su revisión. Como es conocido, este tipo de revisiones tiene el inconveniente de que el nivel de subjetividad introducido en la elaboración de la investigación es mayor que el que se puede introducir en una revisión sistemática y, además, que no se puede reproducir el camino metodológico que ha seguido el autor para recopilación y análisis de la información.

En este sentido me parece que la posición del autor se encuentra sesgada hacia el interés de demostrar una relación causal entre el timersal contenido en las vacunas y la presentación de autismo en niños, por los siguientes motivos:

1. Cuando el autor hace referencia a estudios que darían indicios sobre el potencial efecto neurotóxico del timersal por sobre el metilmercurio, deja de lado mencionar otros estudios en los cuales por el contrario se habría encontrado indicios de que el timersal tendría un poder neurotóxico menor que el metilmercurio ⁽²⁾.

¹ Médico, con estudios de maestría en epidemiología en la UNMSM. Profesor auxiliar a tiempo parcial, de la UNMSM. Miembro del Grupo Temático de Vigilancia de las Enfermedades Inmunoprevenibles de la Infancia y la Niñez, de la Dirección General de Epidemiología, del Ministerio de Salud.

2. Al momento de presentar las evidencias epidemiológicas que han investigado la relación causal entre el timersal y las ENDI, reproduce las apreciaciones críticas de algunos autores sobre aquellos artículos que demuestran una falta de asociación; sin embargo, no presenta ni hace crítica alguna sobre los artículos que muestran asociación.
3. Los artículos epidemiológicos que muestran asociación del timersal con las ENDI, han sido elaborados principalmente por dos autores, Geier DA y Geier MR, estudios que a su vez se basan en información del sistema de vigilancia VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) del CDC, el cual es un sistema de vigilancia epidemiológico pasivo, cuya información tiene inconvenientes al momento de ser utilizada para realizar estudios que busquen probar causalidad ⁽³⁾. Sin embargo esto tampoco es discutido en el artículo.
4. Las publicaciones epidemiológicas que no identifican asociación entre el timersal y las ENDI, son de múltiples autores, que han utilizado múltiples fuentes de información de diferentes lugares. Tienen una adecuada validez interna y, si bien es complicado hacer inferencias de las conclusiones obtenidas a regiones diferentes de las cuales se ha obtenido la información, el hecho de que diferentes estudios en diferentes lugares y con diferentes autores hayan demostrado lo mismo hace más factible la extrapolación de los resultados ⁽⁴⁻⁸⁾.
5. Los autores asumen que no se puede extrapolar las conclusiones obtenidas en Europa a los EE.UU., debido a que la dosificación de timersal que reciben los niños en los EE.UU. es mayor. Sin embargo, al presentar la dosificación recibida de acuerdo al esquema recomendado en nuestro país, éstas es más cercana de

la Europea que de la Estadounidense. Aún así, si la dosis fuera una posible explicación de la presencia del autismo, entonces debería haber una diferencia importante en las tasas de autismo entre ambas regiones. Es más, las poblaciones que estuvieran expuestas en mayor grado al mercurio tendrían mayores tasas de autismo, como los pescadores, o como las familias con mayores ingresos económicos y que por lo tanto pueden adquirir vacunas adicionales para sus niños, situación que tampoco es presentada ni discutida.

6. No se hace mención de los resultados, ni se discute las publicaciones del Instituto de Medicina de los EE.UU. (*Institute of Medicine* - IOM), que es la entidad que se ha encargado de realizar la revisión periódica crítica de las publicaciones sobre la posibilidad de que exista asociación entre el tiorosal en las vacunas y las ENDI. Este instituto ha elaborado dos revisiones críticas publicadas en los años 2001 y 2004^(9,10), llegando a la conclusión que no se encuentra evidencia suficiente que apoye la hipótesis de que el timerosal produzca autismo y que por lo tanto no se recomienda hacer modificaciones en el esquema de vacunaciones recomendado para niños basadas en hipótesis relacionadas al autismo y timerosal. En este sentido, la representante del Comité de Seguridad de Inmunizaciones del IOM, la Dra. Marie McCormick dice que “el comité apoya de manera importante la investigación que busque obtener un mejor conocimiento del autismo, pero recomienda que la investigación futura sea dirigida a otras líneas de interés, apoyadas por la evidencia disponible y que ofrezcan una mayor promesa de proveer respuestas”⁽¹¹⁾.

Nadie puede dudar que es importante mantener un espíritu y pensamiento críticos y que son éstos los pilares fundamentales de la ciencia. Carl Sagan nos decía inclusive que este pensamiento crítico debe ser una actitud que no empieza y termina con aquellas cuestiones relacionadas con la

ciencia, sino que debe abarcar todos los aspectos de la vida⁽¹²⁾. Y esto incluye ciertamente aplicar este pensamiento crítico con nosotros mismos y con nuestro trabajo. Me parece que esto último es lo que le ha faltado a los autores al momento de realizar su revisión. Esta falta de crítica para con su hipótesis compromete de manera importante el resultado de este trabajo.

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. Pichichero M, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002;360:1737-41.
3. Goodman M, Nordin J. Vaccine adverse event reporting system reporting source: a possible source of bias in longitudinal studies. *Pediatrics* 2006;117:387-90
4. Madsen K, Lauritsen M, Pedersen C, Thorsen P, Plesner AM, Andersen P, Mortensen P. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003;112:604-6.
5. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114:584-591.
6. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003;290:1763-6.
7. Verstraeten T, Davis R, DeStefano F, Lieu T, Rhodes P, Black S et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized Health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112:1039-48.
8. Heron J, Golding J, 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;114:577-83.
9. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick M, editors. Immunization safety review. Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington DC, 2001. Disponible en: <http://www.iom.edu>
10. Immunization safety review: vaccines and autism. Immunization Safety Review Committee. Institute of Medicine. The national academy press. Washington DC, 2004. Disponible en: <http://www.iom.edu>
11. Meadows M. IOM report: no link between vaccines and autism. *FDA consumer magazine* 2004;38(5).
12. Sagan C. El mundo y sus demonios. La ciencia como una luz en la oscuridad. Ed. Planeta. Buenos Aires 1997.

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.