

LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS QUE CONTIENEN TIMEROSAL

Herminio R. Hernández Díaz
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

VACUNAS CON TIMEROSAL Y AUTISMO

Timerosal es un compuesto orgánico que contiene etilmercurio, ha sido usado como preservante de algunas vacunas desde los años 30, principalmente en la presentación de multidosis.

En los años 90 se sugirió que este preservante incrementaba el riesgo de desórdenes neurológicos como autismo y otros problemas del desarrollo.

En el año 2001 el Comité de Seguridad de las inmunizaciones del OIM USA, concluyó que las evidencias son insuficientes para aceptar o rechazar una relación causal entre timerosal y desórdenes neurológicos del desarrollo.

Se necesitaban más investigaciones para definir esta posible asociación

Línea de tiempo sobre el timerosal



VACUNAS COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR AUTISMO

¿El timerosal utilizado como preservante en algunas vacunas que son administradas en niños, es un factor de riesgo para desarrollar autismo o un problema del desarrollo ?

ESTUDIOS PARA DETERMINAR EL RIESGO

La forma más importante para determinar si la exposición a un posible factor ocasiona una enfermedad es llevar a cabo un experimento.

En humanos no deben llevarse a cabo experimentos por:

- Razones éticas (daño, aceptabilidad)
- Requiere periodos prolongados de observación (seguimiento)

La mayor parte de los estudios de riesgo son observacionales (cohortes, casos y controles)

ESTUDIO DE COHORTE

MEDIDA DE FUERZA DE ASOCIACION

$$\text{Riesgo relativo (RR)} = \frac{\text{Incidencia de enfermedad en los expuestos}}{\text{Incidencia de enfermedad en los no expuestos}}$$

Interpretación : El evento ocurre con mayor frecuencia entre los expuestos en comparación con los no expuestos.

Evidencia de asociación estadística de riesgo : si es > 1

Evidencia de asociación estadística de protección : si es < 1

No hay asociación : si es 1 ó el IC 95% incluye 1

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

ODDS RATIO (OR)

Cociente entre la exposición en los casos y la exposición en los controles.

Otros nombres:

- Razón de productos cruzados
- Razón de momios

Se interpreta como el número de veces en que la exposición es más frecuente entre los casos que entre los controles.

OR es mayor de 1 \longrightarrow factor de riesgo

OR es menor de 1 \longrightarrow factor de protección

OR es 1 ó su IC 95% contiene el 1 : \longrightarrow No hay asociación

VACUNAS CON TIMEROSAL Y AUTISMO ESTUDIO POBLACIONAL (COHORTE RETROSPECTIVA) *

Estudio realizado con base en el Sistema de Registro Civil Danés, construyendo una cohorte retrospectiva de sus niños nacidos entre enero de 1991 a diciembre de 1996 (467450 niños: 2,986,654 personas - año) identificándose a partir del Registro Central Psiquiátrico Danés 440 casos de autismo y 787 casos de otros desórdenes del espectro autístico en esta cohorte.

Antes del 1° de junio de 1992, los niños recibieron vacuna pertusis con timerosal y después de esta fecha la vacuna estaba libre timerosal.

* JAMA 2003;290:1763

VACUNAS CON TIMEROSAL Y AUTISMO

ESTUDIO POBLACIONAL (COHORTE RETROSPECTIVA)

Después de realizar ajustes por edad, calendario de inmunización, sexo, peso al nacer, apgar a los 5 min, de edad gestacional y otros, el RR entre vacunados con pertusis con timerosal y la misma vacuna pero sin timerosal fue:

- Autismo : 0.85 (IC₉₅ : 0.60 – 1.20)
- Otros desórdenes autístico: 1.12 (IC₉₅ :0.88 - 1.43)

Asimismo no se encontró evidencia de dosis respuesta al incrementar la cantidad de timerosal con el número de dosis recibida obteniéndose que la tendencia de incremento de exposición a etilmercurio de 25 ugr, los RR obtenidos fueron:

- Autismo : 0.98 (IC₉₅ : 0.90 – 1.06)
- Otros desórdenes autístico: 1.03 (IC₉₅ : 0.98 – 1.09)

VACUNAS CON TIMEROSAL Y AUTISMO

ESTUDIO POBLACIONAL (COHORTE RETROSPECTIVA)*

“Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism” *

Los autores concluyeron:

“ Los resultados no soportan una relación causal entre niños vacunados con vacunas que contienen timerosal y el desarrollo de desórdenes del espectro autístico”

* JAMA 2003:290:1763

TIMEROSAL Y AUTISMO

ESTUDIO ECOLOGICO*

A partir de datos del Registro Central Psiquiátrico Danés , se analizaron los diagnósticos de autismo de niños entre 2 a 10 años de edad en el periodo de 1971-2000.

Se registró un total de 956 niños con diagnóstico de autismo, con una relación masculino/femenino de 3.5:1

En Dinamarca se empleó timerosal en las vacunas desde los primeros años de 1950 hasta 1992.

* Pediatrics 2003, 112:64

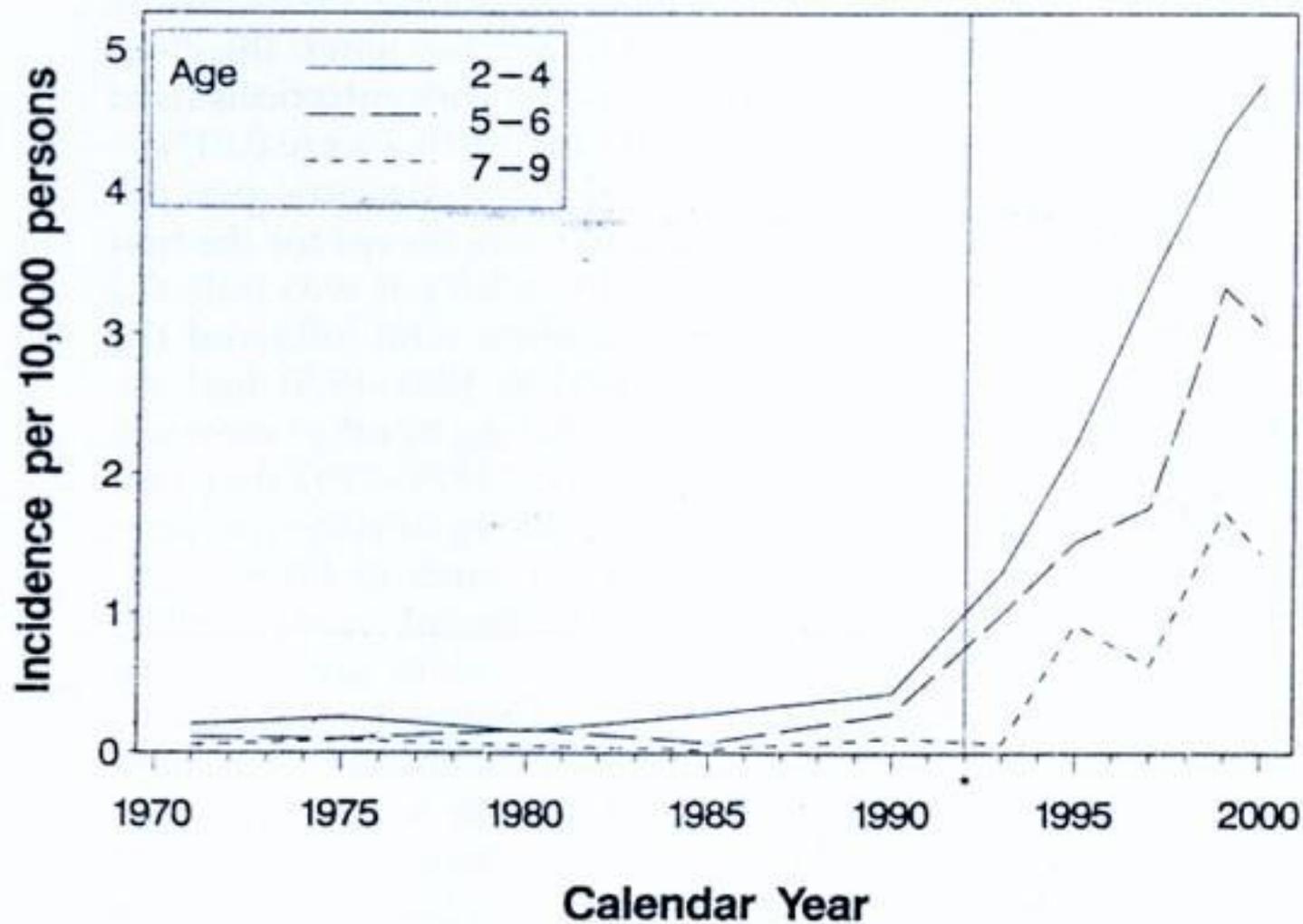


Fig 1. Incidence of autism by age and calendar year. The asterisk (*) indicates removal of thimerosal-containing vaccines in 1992.

TIMEROSAL Y AUTISMO

ESTUDIO ECOLOGICO*

“Thimerosal and Occurrence of Autism: Negative Ecological Evidence From Danish Population-Based Data”*

Los autores concluyen:

“La discontinuación de vacunas conteniendo timerosal en Dinamarca en 1992 fue seguida por un incremento en la incidencia de autismo. Nuestros datos ecológicos no soportan la correlación entre vacunas conteniendo timerosal y la incidencia de autismo”.

*Pediatrics 2003; 112: 604 .

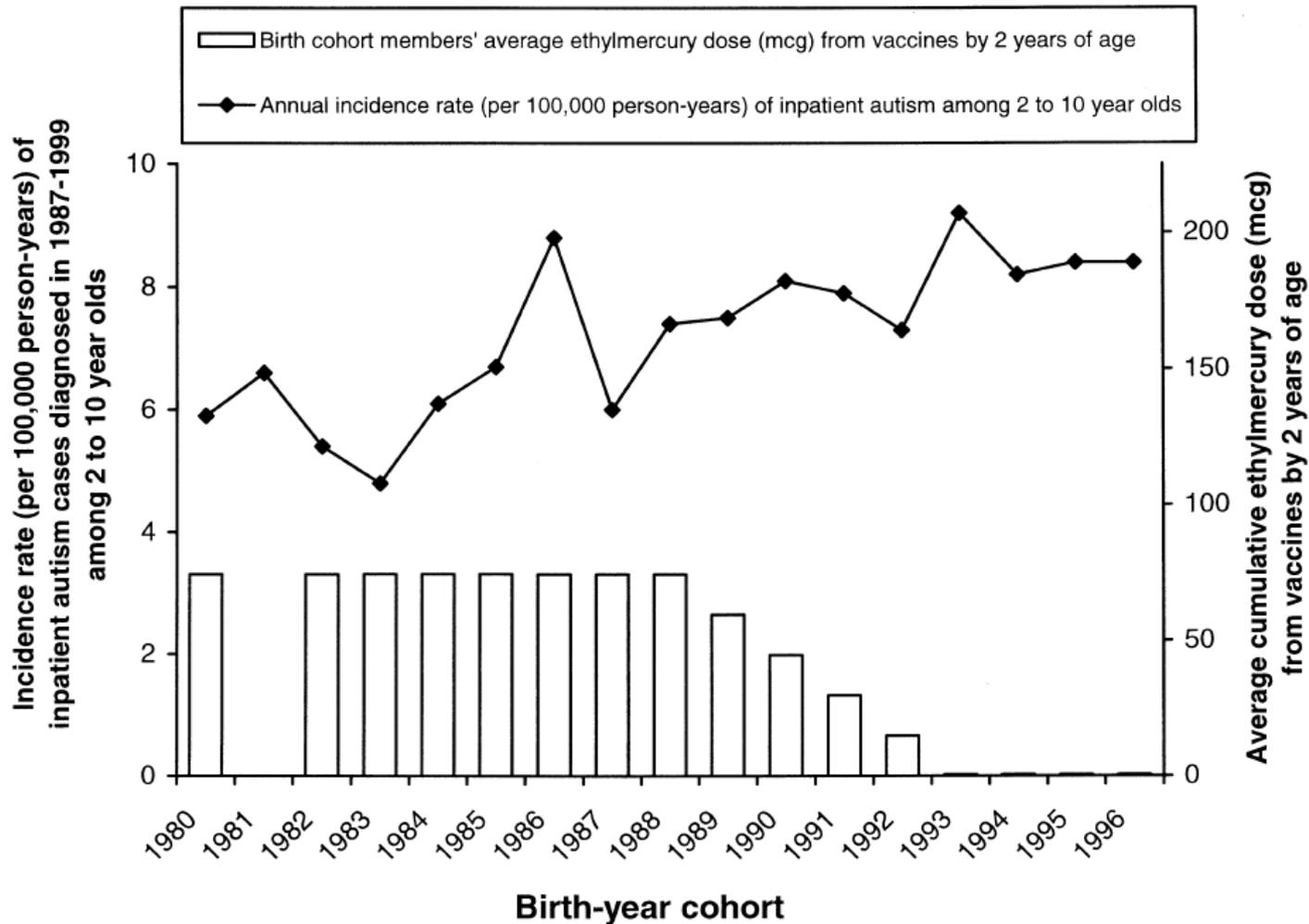


Figure 2. Graphical ecologic analysis comparing average cumulative ethylmercury dose received from vaccines and the incidence rate (per 100,000 person-years) of autism cases in children aged 2 to 10 years diagnosed during 1987–1999 in inpatient settings in Sweden, by birth-year cohort from 1980 to 1996. (Data not available for year 1981.)

*Autism and Thimerosal-Containing Vaccines. Lack of Consistent Evidence for an Association. Paul Stehr-Green, et al. American Journal of Preventive Medicine. 2003.

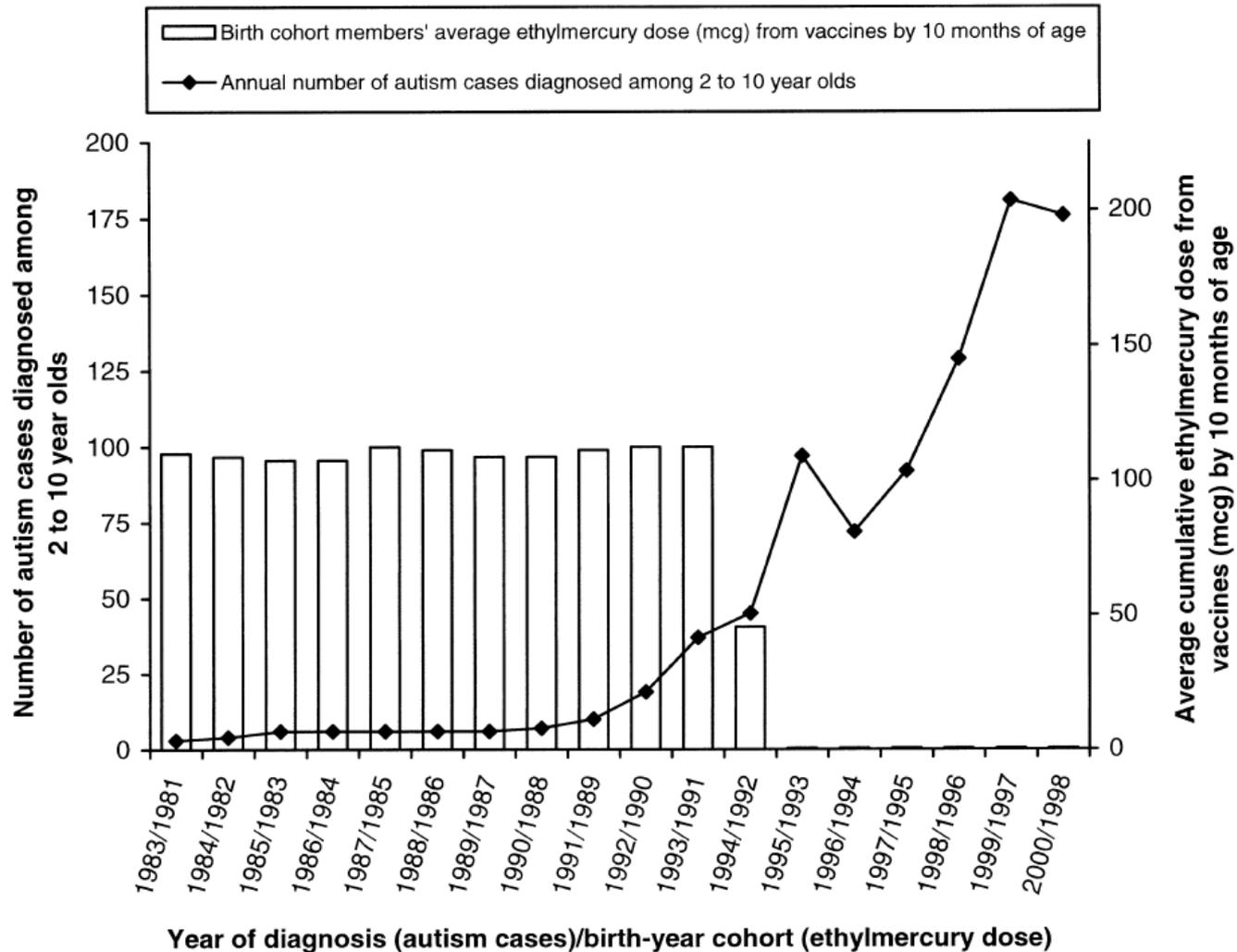


Figure 3. Graphical ecologic analysis comparing the average cumulative ethylmercury dose received from vaccines by birth-year cohort from 1981 to 1998, and the annual number of incident cases of autism in children aged 2 to 10 years diagnosed in Denmark from 1983 to 2000.

*Autism and Thimerosal-Containing Vaccines. Lack of Consistent Evidence for an Association. Paul Stehr-Green, et al. American Journal of Preventive Medicine. 2003.

TIMEROSAL Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO

ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO*

Se monitoreó a más de 14,000 niños nacidos entre 1991-92 en Avon, Reino Unido, seguidos desde los 6 hasta los 91 meses de edad. Se estimó la cantidad de mercurio (timerosal) recibida en las vacunas a los 3,4 y 6 meses de edad y se comparó con mediciones del nivel cognitivo y desarrollo conductual en dicho periodo de seguimiento.

*Pediatrics 2004; 114:577

TIMEROSAL Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO

ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO*

Empleando un modelo de análisis múltiple se encontró un OR crudo, sugerentes de beneficio para la exposición a timerosal en varios momentos del seguimiento: hiperactividad y problemas de conducta a los 47 m. con la exposición a los 3 m, desarrollo motor a los 30m y exposición a los 6 m, y otros.

Al ajustar el modelo por varios factores (peso al nacer, gestación género, educación materna, paridad, fumar durante la gestación , lactancia materna y etnia), se encontró que un solo resultado (1/69) estaba en dirección de la hipótesis : pobre conducta social a los 47 m y la exposición a los 3m (OR: 1.12 IG 95%: 1.01-1.23)

*Pediatrics 2004; 114:577

TIMEROSAL Y TRASTORNOS DEL DESARROLLO

“Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A prospective cohorte study in the United kingdom does not support a causal Asocciation”*

Los autores concluyen:

“ Nosotros no encontramos evidencia convincente que la exposición temprana a timerosal tenga un efecto deletéreo en el resultado neurológico o psicológico”.

*Pediatrics 2004; 114:57

Estudio caso-control

Mercury Exposure in Children with Autistic Spectrum Disorder: Caso -Control study

El estudio fue realizado en el Queen Mary Hospital de Hong Kong, encontrándose que los casos y los controles tenían niveles de mercurio similares.

Los autores concluyen que no hay una asociación causal entre la exposición a mercurio y autismo.

Niveles de mercurio en niños con espectro autista y niños normales.

	Niños Autistas	Niños Normales	P
Edad (años) (DS)	7.2 (0.2)	7.8 (0.4)	NS
Sexo			
Varones	73	46	NS
Mujeres	9	9	NS
Niveles en sangre (nmol/L) (DS)	19.53 (5.65)	17.68 (2.48)	NS
Niveles en cabello (ppm) (DS)	2.26 (0.21)	2.07 (0.58)	NS
NS: No significancia.			

Concentraciones de mercurio en niños que reciben vacunas con timerosal

Se estudiaron 20 niños de 2m y 20 niños de 6m, quienes recibieron vacunas con timerosal, como controles se estudió 21 niños que recibieron vacunas sin timerosal. (dosaje de mercurio en sangre, orina y heces).

Resultados:

- Ninguno de los valores en sangre fue superior a 29 nmol/L .
- Los valores en sangre eran mayores en niños de 2 m.
- 5/17 de muestras de 2 m, 6/16 en muestras de 6 m y 12/33 de los controles no tenían valores detectables de mercurio.
- Todas las muestras de heces tenían valores detectables en niños vacunados y no en los controles.
- La mayoría de las muestras de orina tenía valores no detectables.
- El tiempo estimado de vida media de mercurio fue 7 días (IC_{95} : 4-10 días).

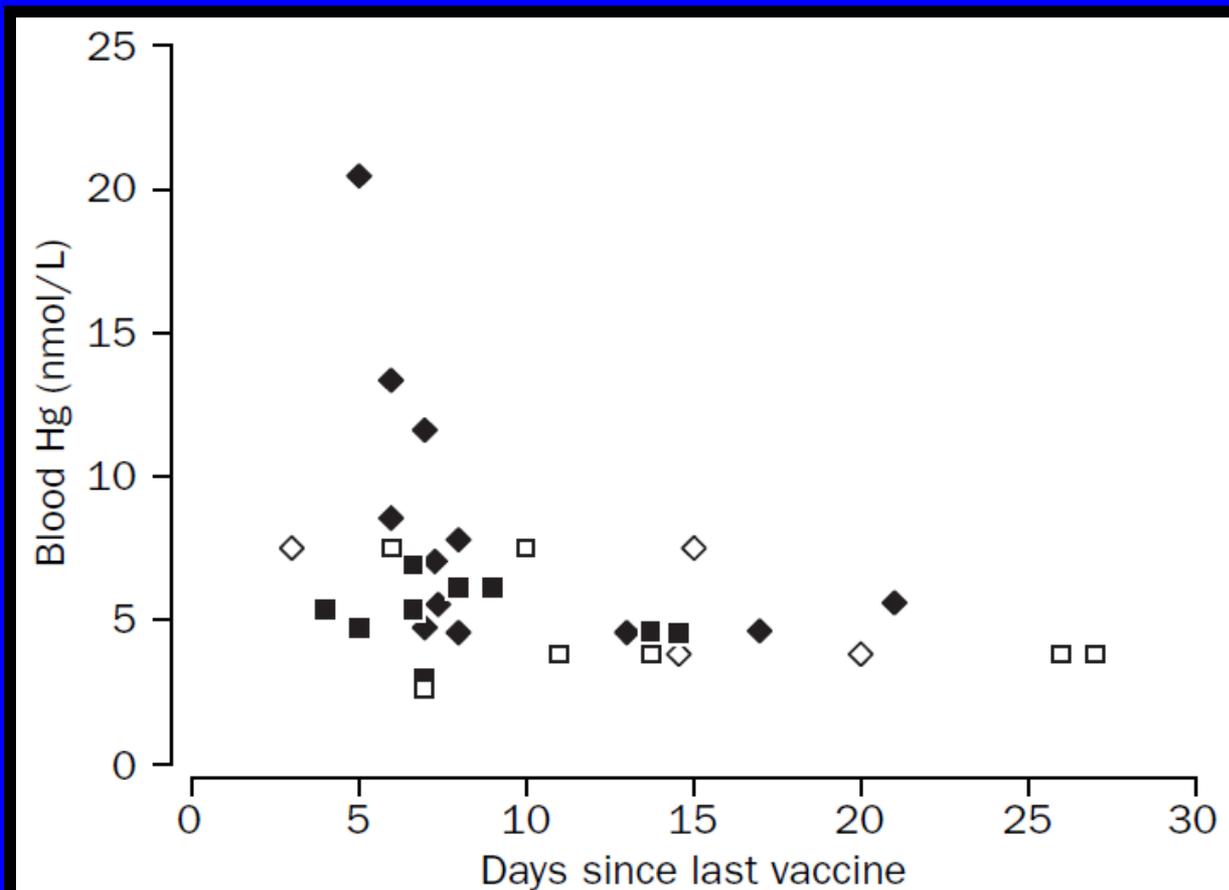


Figure 1: **Blood mercury concentrations in infants aged 2 months (diamonds) and 6 months (squares) by time of sampling**

Filled symbols represent measured values and open symbols represent samples at the limit of quantitation, either 7.50 nmol/L, 3.75 nmol/L, or 2.5 nmol/L, dependent on sample volume.

Concentraciones de mercurio en niños que reciben vacunas con timerosal

El autor concluyó:

Las vacunas con timerosal no elevan las concentraciones de mercurio por encima de valores considerados de seguros en niños.

El etilmercurio parece eliminarse rápidamente de la sangre por las heces, después de la administración IM de vacunas con timerosal.

VACUNAS Y TIMEROSAL: RIESGO DE AUTISMO

Los diferentes diseños: serie de casos, estudios ecológico, caso-control y cohortes, muestran resultados similares:

-No hay una asociación causal entre vacunas (DPT) que contienen timerosal y autismo.

-No hay una asociación causal de tipo dosis – respuesta (Número de dosis de DPT) entre vacunas conteniendo timerosal y autismo.

VACUNAS Y TIMEROSAL: RIESGO DE AUTISMO

Una revisión y análisis de la bibliografía existente sobre el tema concluye:

“ Los estudios no demuestran una asociación entre vacunas que contienen timerosal y desórdenes del espectro autista”

Parker S, et al. Thimerosal containing vaccines and autistic spectrum disorders: A critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793-804

El Comité de seguridad de Inmunizaciones del OIM concluyó en su informe del 2004, que el cuerpo de la evidencia rechaza una relación causal entre vacunas que contienen timerosal y autismo.

Prevalencia de desórdenes persistentes del desarrollo en Quebec, Canadá y su relación con inmunizaciones

Se estimó la prevalencia de desórdenes persistentes del desarrollo en niños escolares en Quebec, en las cohortes de niños nacidos entre 1987 y 1998.

Exposición a etil mercurio según períodos:

100-125ugr: 1987 – 1991

200 – 225ugr: 1992 – 1995

No mercurio: 1996

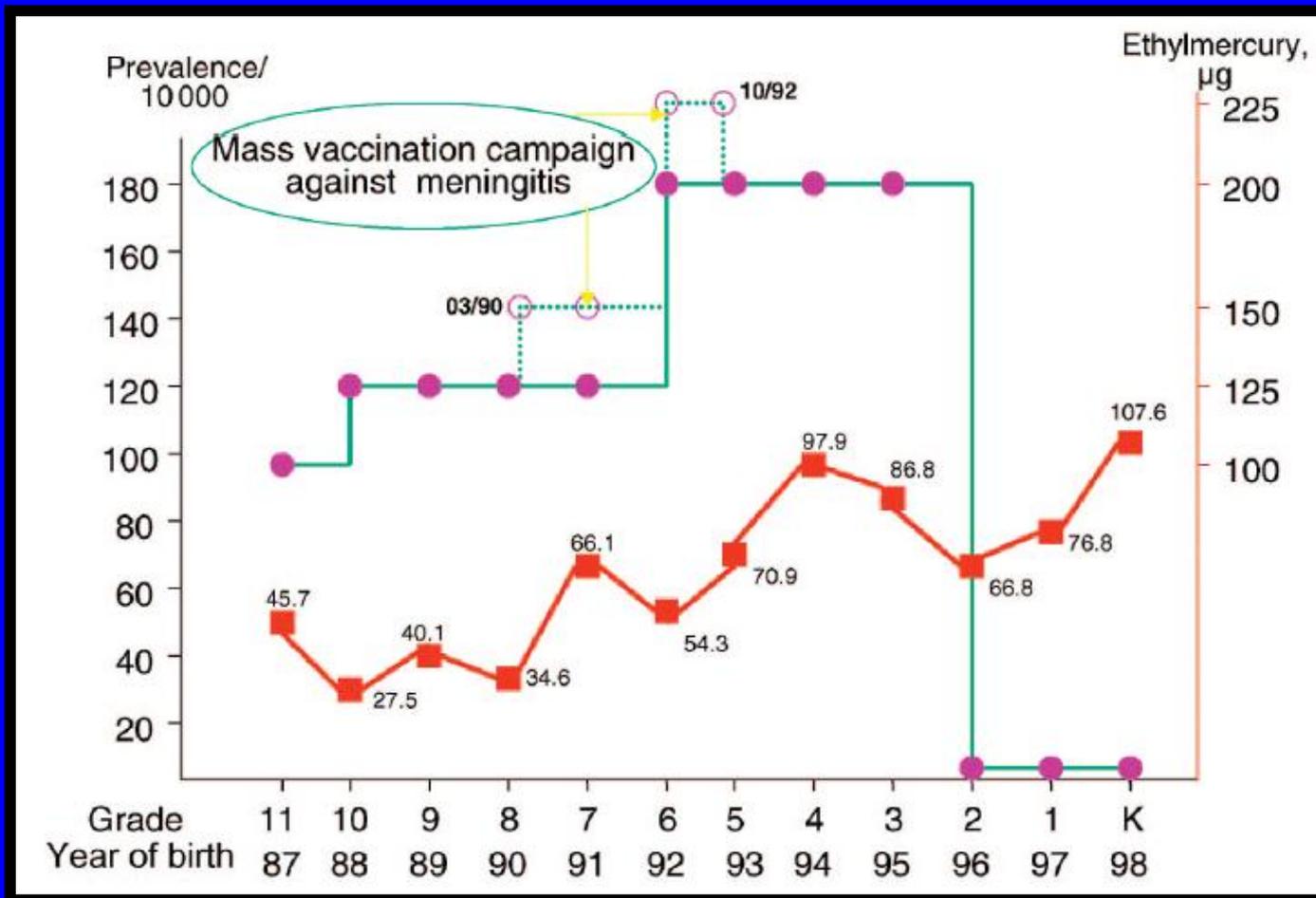


FIGURE 2

Birth cohort prevalence rates and ethylmercury exposure. Dotted lines take into account the additional ethylmercury exposure because of a mass vaccination campaign against meningitis (see text).

Prevalencia de desórdenes persistentes del desarrollo en Quebec, Canadá y su relación con inmunizaciones

Resultados:

La prevalencia de DPD en el período de estudio fue 64.9 por 10.000.

(Autismo: 21.6 por 10.000)

Hubo un incremento lineal de la prevalencia en este período de estudio, el cual fue estadísticamente significativo.

Usando un modelo de regresión logística no se encontró asociación entre el timerosal y DPD.

Conclusión de los autores:

La prevalencia de los DPD fue alta

Se descarta una asociación entre DPD con niveles altos de mercurio en las vacunas.

PROGRAMA DEL MEDIO AMBIENTE DE NACIONES UNIDAS
REUNION 3-4 ABRIL DE 2012

GINEBRA - SUIZA

**ANALISIS DE LA BIBLIOGRAFIA SOBRE TIMEROSAL EN
VACUNAS (2008-2012)**

Zhou J, Yan-feng L, Xin-huan Z et al. Analysis of blood mercury levels in premature infants before and after vaccination of hepatitis B.

J Clin Pediatr (Chinese)2007; 25(6):478-479.

22 prematuros con pesos 1500-2400 g y 21 a término con > 3000 g que recibieron vacuna HepB con 25ug de etilmercurio/dosis. Niveles: 1.47-3.33 ug/l en productos de pretérmino y 1.84-3.07 ug/l en productos a término

Conclusiones del autor: los niveles de mercurio en sangre estaban por debajo del valor seguro 5 días después de la administración de vacuna en prematuros con peso1500-2400 g que recibieron HepB al nacimiento

Conclusiones de lo revisores: los resultados son consistentes con los de Pichichero ME. Concentraciones de mercurio y metabolismo en lactantes que recibieron vacunas con timerosal: un estudio descriptivo.

Lancet 2002;360:1737-1741. Pichichero M et al. mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines

Pediatrics 2008;121:e208-e214. Pichichero M. et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. J. Pediatr 2009; 155:495-499.

Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C and Pessah IN.

Blood Mercury Concentrations in CHARGE Study Children with and without Autism. Environmental Health Perspectives 2010; 118(1):161-166.

- El estudio CHARGE (Riesgo genético y de medio ambiente para autismo infantil) incluyó a niños 2-5 años. Luego de ajustarlo al consumo de pescado y otras fuentes de Hg, los niveles sanguíneos de Hg en niños AU/ASD fue similar que en niños con TD ($p=0.75$); los resultados fueron similares en los que no comían pescado ($p=0.73$)
- Conclusiones del autor: luego de considerar la dieta y otras diferencias en la exposición a Hg, el nivel de Hg en sangre no fue elevado ni reducido en niños con AU/ASD en comparación con controles, y fue similar a muestras representativas a nivel nacional
- Conclusiones del revisor: la contribución de timerosal (etilmercurio) para el nivel total de exposición a mercurio en niños y lactantes es menor a la contribución de metilmercurio proveniente del consumo de pescado

Pichichero M, Gentile A, Giglio N et al. Mercury Levels in Newborns and Infants After Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines. Pediatrics 2008;121(2):e208-e214

- Se obtuvieron muestras de sangre, heces y orina antes y entre horas y 30 días después de la vacunación de 216 niños sanos; 72 recién nacidos (grupo 1), 72 lactantes de 2 meses (grupo 2), y 72 lactantes de 6 meses (grupo 3). Para los grupos 1,2 y 3, respectivamente, el promedio y DS de mercurio en sangre fue de 5.0 ± 1.3 , 3.6 ± 1.5 , 2.8 ± 0.9 ng/ml ocurrieron al día 0.5-1 después de la vacunación. La vida media del mercurio en sangre se calculó a los 3.7 días y regreso a los niveles pre vacunación en el día 30.
- Conclusiones del autor: la vida media en sangre del etilmercurio intramuscular de vacunas con timerosal es sustancialmente más corta que la del metilmercurio oral en adultos. Por las diferencias farmacocinéticas del etil y metil mercurio, las guías de exposición que se basan en metil mercurio oral en adultos pueden no ser apropiadas para la evaluación de riesgos en niños que reciben vacunas con timerosal
- Conclusiones del revisor: el revisor fue el autor principal

TABLE 1 Children's Weights and Mercury Sampling

Age Group	Time Point	No. of Children	Mean Weight (Minimum, Maximum), kg	No. of Samples Tested		
				Blood	Stool	Urine
Newborn	0	72	3.4 (2.3, 4.5)	47	18	1
	12 h	12	3.2 (2.2, 3.9)	12	8	2
	24 h	11	3.3 (2.9, 3.9)	11	9	2
	2 d	12	3.4 (2.7, 4.3)	12	10	0
	5 d	10	3.3 (2.4, 4.5)	10	9	8
	11 d	7	3.5 (3.0, 4.1)	7	4	6
	30 d	8	4.5 (2.8, 5.5)	6	4	6
	2 mo	0	72	5.1 (3.8, 6.7)	53	16
1 d		12	5.1 (4.0, 6.2)	12	11	12
3 d		12	5.3 (4.4, 6.1)	12	12	12
5 d		12	5.1 (4.1, 6.2)	12	10	11
11 d		11	5.3 (4.2, 6.8)	9	6	10
21 d		12	5.7 (4.6, 6.5)	12	9	11
30 d		12	6.3 (5.1, 7.4)	9	10	12
6 mo		0	72	7.7 (5.1, 12.0)	46	27
	1 d	12	8.1 (6.7, 11.0)	12	9	8
	3 d	12	7.6 (6.7, 8.7)	11	9	7
	5 d	10	7.4 (6.0, 9.8)	10	8	5
	11 d	12	7.8 (6.0, 9.8)	11	9	10
	21 d	11	8.1 (5.1, 9.8)	10	10	7
	30 d	11	7.9 (6.8, 9.4)	3	8	6

*Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. Michael E. Pichichero, et al. Pediatrics 2008.

TABLE 2 Estimation of Blood Half-life Using a Log-Linear Model With Robust Regression

Group	Half-life, d	95% CI
All	3.7	2.9–4.5
Newborns	3.7	2.5–4.9
2-mo-olds	2.0	1.3–2.6
6-mo-olds	2.2	1.6–2.9

*Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. Michael E. Pichichero, et al. Pediatrics 2008.

Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. J. Pediatr 2009; 155(4):495-499.

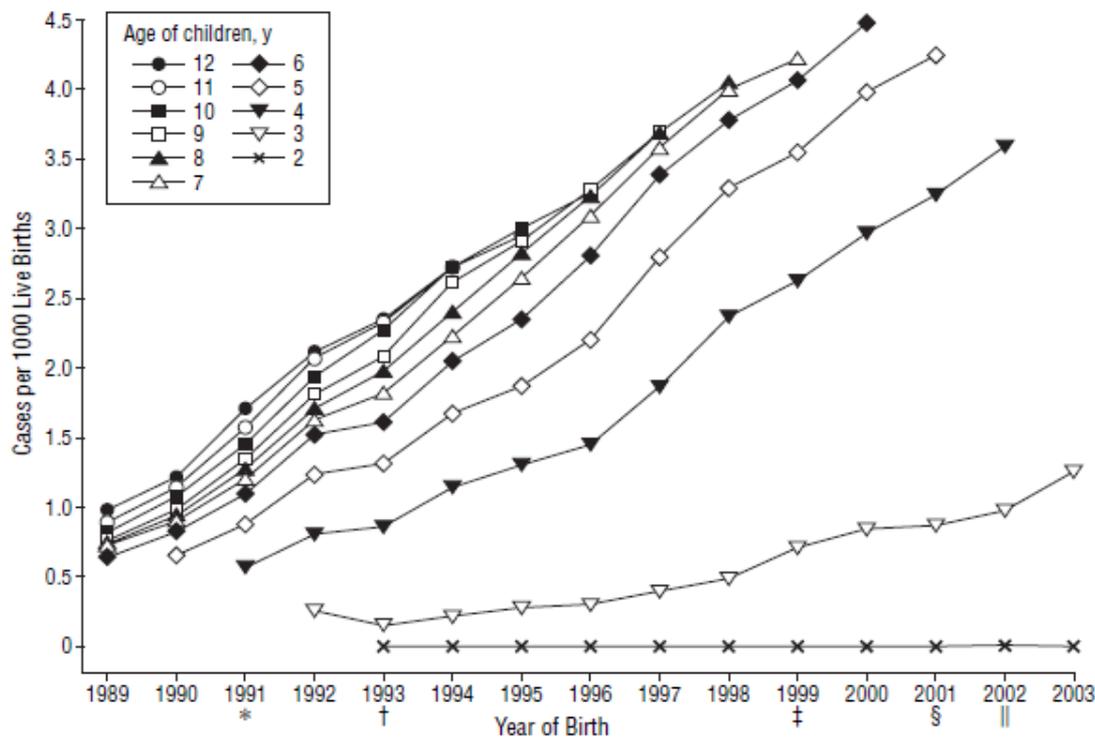
- Muestras de sangre, heces y orina fueron obtenidas antes y entre horas y 30 días después de la vacunación en 72 pretérminos. El promedio y DS de mercurio en sangre fue de 3.6 ± 2.1 ng/ml ocurrió al día 1 después de la vacunación. La vida media del mercurio en sangre se calculó a los 6.3 días (95%CI 3.85-8.77) y regreso a los niveles pre vacunación en el día 30.
- Conclusiones del autor: la vida media en sangre del etilmercurio intramuscular de vacunas con timerosal en niños pretérmino o con bajo peso al nacer es sustancialmente más corta que la del metilmercurio oral en adults. Por las diferencias farmacocinéticas del etil y metil mercurio, las guías de exposición que se basan en metil mercurio oral en adultos pueden no ser apropiadas para la evaluación de riesgos en niños que reciben vacunas con timerosal
- Conclusiones del revisor: el revisor fue el autor principal

Geier DA, Mumper E, Gladfelter B, Coleman L and Geier MR.
Neurodevelopmental disorders, maternal Rh-negativity, and Rho(D)
immune globulins: a multi-center assessment. Neuro Endocrinol
Lett. 2008; 29(2): 272-280

- Hay un incremento significativo en los desordenes del neurodesarrollo (ND) en niños que nacen de madres Rh negativo (24.2%, n=47) en comparación a controles (13.9%, n=142), $p < 0.001$. Niños con ND nacidos después del 2011 tuvieron una misma frecuencia de madres Rh negativos (13.6%) que los controles.
- Conclusiones del autor: este estudio asocia exposición a inmunoglobulinas Rho(D) con Timerosal con algunos ND en niños
- Conclusiones del revisor no hay información sobre cómo se seleccionó a la muestra para el estudio. Los datos de una de las poblaciones clínicas parece ser similar a la descrita en una publicación anterior (Geier y Geier 2007), esta vez con el status de Rh negativo de 87 niños con espectro dentro del autismo en comparación a el status Rh negativo de 1021 gestantes que se presentaron a la misma clínica entre 1980 y 1989. No hay explicaciones sobre cómo fue seleccionado el grupo comparativo ni por qué fue apropiado

Schechter R and Grether JK. Continuing Increases in Autism Reported to California's Developmental Services System (DSS). Mercury in Retrograde. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(1):19-24.

- La prevalencia estimada de pacientes DSS de 3 a 5 años de edad con autismo ha aumentado en cada trimestre desde enero 1995 hasta marzo 2007. Desde el 2004, el aumento absoluto y la tasa de aumento en pacientes DSS entre 3 y 5 años con autismo fueron más altas que en los pacientes DSS de las mismas edades con cualquier condición elegible incluyendo autismo
- Conclusiones del autor: Los datos del Departamento de Servicios de Desarrollo no muestran ninguna disminución reciente del autismo en California a pesar de haber excluido trazas de timerosal en las vacunas de reciente aplicación. Estos datos no soportan la hipótesis de que la exposición a timerosal durante la niñez sea la causa primaria de autismo.
- Conclusiones del revisor: a pesar de eliminar timerosal de la mayoría de vacunas en EEUU (excepto la vacuna multidosis de influenza inyectable) la frecuencia de autismo sigue aumentando, lo que es un sólido argumento contra la asociación causal



Associated milestones in the United States:

- * 1991: Hib and hepatitis B virus vaccines recommended for infants and children
- † 1993: Licensure of first formulation of Hib vaccine (PRP-T) that contained no thimerosal
- ‡ 1999: Joint AAP-USPHS recommendation that thimerosal be removed as soon as possible from childhood vaccines
- § 2001: All new lots of routine childhood vaccines (other than influenza vaccine) contain no more than traces of thimerosal
- || 2002: Expiration dates for residual lots of routine childhood vaccines (other than influenza vaccine) that contain more than traces of thimerosal

Figure 1. Prevalence of autism in children aged 2 to 12 years by year of birth from 1989 to 2003. Prevalence is estimated by dividing the number of active status children with autism recorded by the California Department of Developmental Services in June of each year from 1995 to 2006 by the number of live births in California from 1989 to 2003.²⁶ AAP-USPHS indicates American Academy of Pediatrics and the US Public Health Service; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; and PRP-T, polyribosylribitol phosphate conjugated to tetanus toxoid.

***Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde.**
 Schechter R, Grether JK. Archives of General Psychiatry. 2008.

Croen LA, Matevia M, Yoshida CK and Grether JK. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders.

Am J Obstet Gynecol 2008; 199:234.e1-234.e6.

- No hubo diferencias entre casos y controles para madres con status Rh negativo (11.5% vs 10.0% $p=0.5$) o exposición prenatal a inmunoglobulina antiD (10.0% vs 9.3% $p=0.7$). El riesgo de autismo no estuvo asociado a status materno Rh negativo o exposición prenatal a inmunoglobulinas antiD luego de ajustar las covariables.
- Conclusiones del autor: estos datos apoyan hallazgos previos en los que no hay un aumento en el riesgo de autismo con la exposición prenatal a inmunoglobulinas antiD con timerosal.
- Conclusiones del revisor: las mismas que las del autor

Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, De Mei B, D'Elia L, Chiarotti F and Salmaso

S. Neuropsychological Performance 10 Years After Immunization in Infancy With Thimerosal-Containing Vaccines. *Pediatrics* 2009; 123:475-482.

- Entre los 24 desenlaces neuropsicológicos que fueron evaluados, solo 2 se asociaron significativamente a la exposición por timerosal
- Conclusiones del autor: dado el gran número de comparaciones estadísticas hecho, las pocas asociaciones entre exposición a timerosal y desarrollo neuropsicológico pueden deberse al azar. Las asociaciones que se han encontrado son estadísticamente significativas pero basadas en pequeñas diferencias en los promedios y su relevancia clínica debe ser evaluada.
- Conclusiones del revisor: dado que el número esperado de rechazos falsos a la hipótesis nula para 72 tests es 4, los autores concluyen correctamente que los dos hallazgos significativos pueden deberse al azar.

Price C, Thompson WW, Goodson B et al. Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. *Pediatrics* 2010;126:656-664.

- No se encontró un riesgo aumentado para ninguno de los 3 trastornos del espectro del autismo (ASD) con la exposición a timerosal. Los OR ajustados (95%CI) para ASD asociados a un aumento de 2 desviaciones estándares en la exposición a etilmercurio fueron 1.12 (0.83-1.51) para exposición pre natal, 0.88 (0.62-1.26) para exposición del nacimiento al mes de nacido, 0.6 (0.36-0.99) para exposición del nacimiento al mes 7, y 0.60 (0.32-0.97) para exposición desde el nacimiento hasta el mes 20.
- Conclusiones del autor: en el estudio de los miembros de las Managed Care Organizations (MGO), la exposición a etilmercurio pre natal y en etapa temprana de la vida por vacunas con timerosal y preparaciones de inmunoglobulinas no estuvo relacionada a un riesgo mayor de ASD.
- Conclusiones del revisor: en el estudio de los miembros del MCO, la exposición pre natal y en etapa temprana de la vida por vacunas con timerosal y preparaciones de inmunoglobulinas no estuvo relacionada a un riesgo mayor de ASD.

PROGRAMA DEL MEDIO AMBIENTE DE NACIONES UNIDAS

RESUMEN DEL ANALISIS DE LA BIBLIOGRAFIA SOBRE TIMEROSAL EN VACUNAS

No se han encontrado nuevas evidencias en la literatura, que pongan en duda la decisión de WHO de apoyar la continuidad de usar timerosal como un preservante seguro en vacunas en multidosis.

M. Pichichero

Rochester Institute of Technology

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

- Temporalidad
- Plausibilidad
- Coherencia
- Fuerza de asociación
- Relación dosis respuesta
- Especificidad
- Evidencia experimental
- Analogía

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

TEMPORALIDAD*

¿ Precede la causa al efecto?

Los estudios tipo cohortes, buscan cumplir este criterio, en razón a que dichos estudios parten de la exposición con timerosal (vacunados y no vacunados) y se mide el efecto (autismo o no autismo).Este tipo de estudios rechaza esta asociación.

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

Plausibilidad *

¿Es compatible la asociación con nuestros conocimientos actuales?
(Mecanismo de acción, pruebas obtenidas en experimentos animales)

En realidad se ha pretendido hacer una analogía entre la evidencia de la toxicidad neurológica del metil mercurio al derivado mercurial del timerosal, que es el etil mercurio, lo cual no es correcto porque los estudios de biodisponibilidad del etil mercurio son diferentes al metil mercurio (tiempo de vida media)

En la actualidad los estudios sobre las causas del autismo van por el lado genético mas que por el lado de la toxicidad.

Por lo anterior este criterio no se cumple en la evaluación de la causalidad

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

COHERENCIA *

¿Otros estudios han obtenido resultados similares?

Actualmente se disponen de diferentes estudios y realizados en diferentes lugares del mundo, los cuales coinciden en no encontrar asociación entre vacunas con timerosal y desordenes del espectro autista.

Este criterio no se cumple

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

FUERZA DE ASOCIACIÓN *

¿Cuál es la intensidad de la asociación entre la causa y el efecto?
(Riesgo relativo, Odds ratio)

Las medidas de asociación no encuentran significancia ,por tanto no se cumple este criterio de intensidad de la asociación.

* Beaglehole. Epidemiología básica. OPS. 1994

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

RELACION DOSIS-RESPUESTA *

¿Se asocia el aumento de exposición a la causa propuesta con un aumento de efecto?

En uno de los estudios ,se midió si con el mayor número de dosis de vacunas con timerosal (numero de dosis de vacuna pertusis) la asociación debería ser mas evidente, lo cual no se observó, no cumpliéndose con el criterio dosis -respuesta

USO DE TIMEROSAL EN LAS VACUNAS SAGE. REUNION ABRIL 2012

En base a la opinión del GAVCS, reconoció que:

- Las vacunas que contienen timerosal son seguras.
- El reemplazo por otro preservante podría afectar la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna.
- Es necesario, alentar a continuar un diálogo entre el Sector Salud y Medio ambiente en los países, para facilitar el entendimiento del rol de las vacunas con timerosal en la salud de la población.

USO DE TIMEROSAL EN LAS VACUNAS

OTROS GRUPOS DE EXPERTOS CON CONCLUSIONES SIMILARES PARA CONTINUAR SU USO

- Instituto de Medicina de EEUU de NA.
- Academia Americana de Pediatría.
- Comité del Reino Unido sobre Seguridad de la Medicina.
- Agencia Europea para la evaluación de Medicamentos.

CONVENIO DE MINAMATA SOBRE MERCURIO

El Programa de las Naciones Unidas, para el medio ambiente (PNUMA) convocó a más de 140 países para reducir las emisiones y descargas de mercurio y sus componentes (Enero 2013 – Ginebra).

Como resultado de la 5a. sesión del Comité Intergubernamental de Negociación, las vacunas con timerosal han sido excluidas de la lista de productos que deben ser eliminados gradualmente

POSIBLE CAMBIO Y SUS REPERCUSIONES (WHO)

El cambio de multidosis a monodosis, libre de preservantes llevaría a:

- Potencial interrupción de la distribución de vacuna.
- Incremento significativo en costos, almacenamiento y debilitamiento de los Programas de Vacuna.

Para la Región de las Américas este cambio significaría:

- Aumento de los costos a 7, 9 veces (97 mll. a 770 mll dólares)
- Aumento de 3 veces la necesidad de espacio para almacenamiento.
- Aumento de 4.2 veces los desechos de viales.
(18.6 viales en 79.3 viales).

VACUNAS Y TIMEROSAL: RIESGO DE AUTISMO

Los diferentes diseños: serie de casos, estudios ecológicos, caso-control y cohortes, muestran resultados similares:

-No hay una asociación causal entre vacunas que contienen timerosal y autismo.

-No hay una asociación causal de tipo dosis – respuesta (Nº de dosis de DPT) entre vacunas conteniendo timerosal y autismo.

VACUNAS CON TIMEROSAL: ¿RIESGO DE AUTISMO?

Las evidencias actuales no soportan una relación causal entre un tipo de vacunas o si éstas contienen timerosal y el desarrollo de autismo o un desorden del espectro autístico.

Problemática en relación con la socialización de los conceptos científicos sobre vacunas

- En general existe a tendencia de asociar los eventos generalmente coincidentes con la vacuna administrada.
- Los trabajadores de salud no siempre están convencidos de estos eventos, en relación a su causalidad y transmiten su incertidumbre.
- La formación y entrenamiento profesional, incluye fundamentalmente aspectos científicos y casi nada relacionado con educación en salud.

El poder de la casilla “a”

	Evento
	SI
VACUNADOS	a
Offit P. Expert Rev	Vaccines 2003; 2:1

El poder de la casilla “a”

	Evento		
	SI	NO	
VACUNADO	a	b	
NO VACUNADO	c	d	
Offit P. Expert	Rev Vaccines 2003; 2:1		

GRACIAS