



Seguridad de las vacunas que contienen timerosal: Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología

Alma Muñoz M., Katia Abarca V., Jorge Jiménez de la J., Vivian Luchsinger F., Miguel O'Ryan G.,
Erna Ripoll M., M. Teresa Valenzuela B. y Rodrigo Vergara F.

Recibido: 13 agosto 2007
Aceptado: 27 agosto 2007

Correspondencia a:
Alma Muñoz Muñoz
almamunoz@adsl.tie.cl

Safety of thimerosal containing vaccines. Statement of the Consultive Committee of Immunizations on behalf of the Chilean Infectious Diseases Society

Thimerosal is a mercury derivative included in vaccines since 1930 with the aim to prevent microbial contamination. During the last decades, the use of thimerosal has been questioned, specifically because of a potential association with neurotoxicity. After a thorough review of published studies on pediatric use of thimerosal-containing vaccines, and of position papers from international expert groups, the Consultive Committee of Immunizations of the Chilean Society of Infectious Diseases concludes that there is no solid evidence of adverse events associated with the use of thimerosal containing vaccines in infants and children. Therefore, a change in current vaccine practices referred to thimerosal-containing vaccines is not justified in Chile.

Key words: Thimerosal, thiomersal, ethylmercury, vaccines, safety.

Palabras claves: timerosal, tiomersal, etilmercurio, vacunas, seguridad.

Sin duda, uno de los mayores logros en el campo de la salud pública mundial ha sido la prevención y control de enfermedades transmisibles mediante el uso de vacunas. El campo de la vacunología ha mostrado importantes y progresivos avances hacia el desarrollo de vacunas cada vez más eficaces y seguras. Sin embargo, en la percepción pública se ha generado un efecto paradójico, en términos de concentrar la atención en el tema de seguridad por sobre los beneficios adquiridos con el uso de vacunas en enfermedades inmunoprevenibles. Reflejo de esta situación es el cuestionamiento que, desde fines de 1990, se ha hecho del uso del timerosal en la elaboración de algunas vacunas, el que puede resumirse como sigue: al ser el timerosal un derivado del mercurio, potencialmente podría afectar el desarrollo neurológico, especialmente, en lactantes bajo seis meses de edad.

En este documento se hace una revisión acerca del mercurio y sus derivados y del timerosal en particular. Se revisan, además, algunos estudios realizados en niños que recibieron vacunas que contienen timerosal y la posición de organismos de expertos internacionales en relación con el uso de este compuesto en vacunas. De esta revisión se concluye que no existe evidencia de eventos adversos en lactantes o niños por

exposición al timerosal contenido en vacunas rutinarias y, por lo tanto, no habría razón para modificar las actuales prácticas de inmunización.

¿Qué son el mercurio y el timerosal?

El mercurio (Hg) es un *metal pesado* que se presenta de forma natural en el medio ambiente bajo distintas formas químicas. La forma pura, *mercurio elemental*, es líquida a temperatura ambiente y se encuentra presente en termómetros, amalgamas, etc. Las formas químicas que más comúnmente se encuentran en la naturaleza son el *mercurio inorgánico* ("sales de mercurio") y el *mercurio orgánico* (metilmercurio y etilmercurio). Ciertos fenómenos naturales como la actividad volcánica y actividades humanas como la minería, pueden liberar mercurio al medio ambiente, el cual puede moverse libremente entre aire, agua y tierra. En el suelo, puede encontrarse en concentraciones que van de 0,05 a 0,08 µg/gr y el agua de lagos, mares y ríos puede llegar a contener 0,2 µg/L. El mercurio elemental o sus sales inorgánicas, tras su depósito en el fondo de estas aguas, es transformado en mercurio orgánico mediante diversos procesos biológicos. Éste es capta-



do por seres vivos que son consumidos dentro de la cadena alimenticia; así se produce una acumulación de mercurio en peces y mariscos que son ingeridos por el ser humano. Por esto, la principal fuente de mercurio orgánico (metilmercurio) en la dieta proviene de alimentos del mar¹⁻⁴.

El timerosal es un componente organomercurial que contiene 50% de mercurio y se metaboliza a etilmercurio y tiosalicilato; ha sido utilizado como preservante en la producción de vacunas desde 1930, fundamentalmente, para evitar la contaminación bacteriana y fúngica durante la elaboración de las vacunas o en frascos de vacunas envasadas en multidosis³⁻⁶.

¿Cómo afecta el mercurio al ser humano?

La **toxicidad** del mercurio depende de su forma química, dosis y tiempo de exposición. En el caso del *mercurio elemental* la toxicidad ocurre por vía inhalatoria mediante aspiración de vapores, situación relativamente frecuente en el área de la minería. El *mercurio inorgánico* presente en cremas, jabones y laxantes o el uso de mercurio con propósitos culturales/rituales o en medicina tradicional, es altamente corrosivo y puede llegar a causar daño renal irreversible. Los derivados orgánicos atraviesan la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, circulan unidos a proteínas y se acumulan en el cerebro y glóbulos rojos. El metilmercurio es el compuesto orgánico más estudiado por su efecto nocivo sobre el sistema nervioso central, especialmente en etapas de desarrollo fetal y en niños pequeños^{2,3}.

Si bien existe cierta equivalencia estructural entre el metil y etilmercurio, no se ha podido establecer una toxicidad comparativa⁷. La vida media del metilmercurio en sangre, en adultos, es de 40 a 70 días, mientras que para el etilmercurio es de 30 a 50 días⁴, la que podría ser aún más corta, de acuerdo con estudios recientes⁸.

Límites de toxicidad al mercurio

Dado que se conoce su toxicidad, distintas entidades internacionales han determinado límites máximos permitidos de exposición a *metilmercurio*, considerando una exposición crónica por vía oral en población adulta^{5,9}:

- Environmental Protection Agency (EPA): 0,1 µg/kg/día.
- Agency for Toxic Substances Disease Registry (ATSDR): 0,3µg/kg/día.
- Food and Drug Administration (FDA): 0,43 µg/kg/día.

- Organización Mundial de la Salud (OMS): 0,47 µg/kg/día.

Recientemente, la Academia de Ciencias de Estados Unidos estableció que la dosis apropiada de referencia para el metilmercurio es la sugerida por la EPA de 0,1 µg/kg/día, recomendación que se propone para evitar la exposición de mujeres en edad fértil y embarazadas a dosis de mercurio que pudieran ser tóxicas para el desarrollo del sistema nervioso central del feto⁹.

El límite de exposición *acumulado* de metilmercurio para un lactante de seis meses de edad o menor, sin efectos adversos según las mismas entidades es de^{6,10}:

- EPA 65 µg
- ATSDR 194 µg
- FDA 259 µg
- OMS 305 µg

Dado que actualmente no se conocen los niveles de etilmercurio asociados a toxicidad, se suelen homologar para el timerosal, los límites establecidos para el metilmercurio⁹. Cabe hacer notar que la exposición crónica de metilmercurio por vía oral en adultos difiere de la exposición intermitente mediante la administración de vacunas por vía intramuscular, a la que está expuesta la población infantil, considerada la más sensible a la exposición de metales pesados^{11,12}.

Timerosal en las vacunas

Respecto del contenido de timerosal, las vacunas se clasifican en^{13,14}:

- *Libre de timerosal*: aquella que no contiene este compuesto bajo la forma de preservante ni de remanente como consecuencia del proceso de elaboración.
- *Libre de preservante*: aquella que contiene trazas (o remanentes) de timerosal que ha sido utilizado en el proceso de fabricación. (< 0,5 µg Hg/0,5 ml).
- *Con reducción de timerosal*: aquella en que se ha logrado disminuir en forma significativa la cantidad de timerosal, pero no está libre de él.

Cálculo del contenido de timerosal en vacunas de uso rutinario en Chile

El timerosal es un excipiente de declaración obligatoria que se describe en el inserto de cada vacuna. Teniendo en cuenta que el timerosal en su composición es 50% mercurio, una solución al 0,01% contiene 50 µg Hg/ml.

En el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de Chile se incluyen las siguientes vacunas que contienen timerosal:



- DwPT (Triple antígeno): 25 µg Hg/dosis de vacuna.
- DwPT-Hib (TetraHib®): 25µg Hg/dosis de vacuna.
- Hepatitis B (Recomvax B®): 12,5 Hg µg/dosis de vacuna.
- DPwT-HB-Hib (Tritanrix-HB+Hiberix®)-Pentavalente: 25µg Hg/dosis de vacuna.

De acuerdo con el calendario nacional de inmunizaciones vigente hasta el primer semestre de 2006, un niño, al cumplir los seis meses de edad, habría recibido **112,5 µg de mercurio**, lo que está sobre los niveles acumulados permitidos por la EPA y bajo los niveles permitidos por la FDA y la OMS. De acuerdo con el nuevo calendario de inmunizaciones vigente a partir de julio de 2006, esta cantidad disminuye a **75 µg de mercurio** al incorporar al PNI la vacuna pentavalente, que contiene 25µg por dosis y que elimina el uso adicional de la vacuna contra hepatitis B por separado.

A partir del año 2006 se incorporó la vacuna influenza en lactantes entre seis y 23 meses de edad. Para las vacunas anti-influenza actualmente disponibles en Chile, el contenido de timerosal (o Hg) por dosis (0,5 ml) es el siguiente:

Vaxigrip® (Sanofi Pasteur): 25 µg

Influvac® (Solvay): libre de timerosal

Fluarix® (GlaxoSmithKline-Biologics): < 1,25 µg

Agrippal S1®: (Chiron): 50 µg

Estudios acerca del timerosal en vacunas y su relación con autismo u otras patologías

A raíz de los temores respecto de los posibles efectos neurológicos que pudiera generar el timerosal presente en las vacunas, varios autores han investigado la probabilidad de esta asociación. El año 2004, Parker y cols publicaron un meta análisis en el que revisan la calidad de la evidencia sobre una posible asociación entre las vacunas que contienen timerosal y la presencia de autismo u otras alteraciones del desarrollo neurológico. Se analizaron 14 artículos, 10 epidemiológicos y 4 farmacocinéticos, publicados en lengua inglesa entre 1966 y 2004. Se concluyó que los estudios epidemiológicos no apoyan una asociación entre autismo y el uso de vacunas con timerosal y que los estudios de farmacocinética demuestran esta relación poco probable¹⁵.

Cuatro de los estudios epidemiológicos, todos del mismo autor, apoyaban la asociación entre autismo y exposición al timerosal¹⁶⁻¹⁹. Sin embargo, los autores de esta revisión, encontraron deficiencias importantes en estos estudios, que limitan la calidad de sus conclusiones. Entre estas deficiencias destacan: criterios de inclusión y exclusión mal definidos, medidas de pronóstico y diagnósticos poco claros, método para cal-

cular el riesgo no descrito o inapropiado y ausencia de control de variables que conducen a confusión o sesgos¹⁵.

En cuanto a los dos estudios de farmacocinética, los autores describen y analizan sus alcances y limitaciones. El primero de ellos evaluó los niveles de mercurio después de recibir vacuna contra hepatitis B que contiene timerosal, en 15 lactantes con peso de nacimiento inferior a 1.000 gr y en cinco con peso superior a 3.500 gr. Los niveles séricos de mercurio post vacunación aumentaron en forma significativa, tanto en niños de término como de pretérmino, siendo mucho más altos en estos últimos, pero sólo uno de los prematuros alcanzó niveles sobre los límites recomendados. Dado el potencial efecto neurotóxico del mercurio, se recomendó efectuar mayores estudios farmacocinéticos²⁰. El segundo de estos estudios comparó concentraciones plasmáticas de mercurio en 40 niños que recibieron vacunas con timerosal con 21 controles no pareados. Concluyó que la administración de vacunas que contienen timerosal no elevaría la concentración sanguínea de mercurio por sobre los niveles de seguridad establecidos por la EPA. Este estudio mostró presencia de mercurio en deposiciones de niños que estuvieron expuestos a timerosal, lo que sugiere excreción por vía digestiva. Además, el etilmercurio tiene una vida media más corta, estimada en 7 días, al ser comparada con el metilmercurio que tiene una vida media de 20 a 70 días⁴.

Con posterioridad a este meta-análisis, dos estudios de cohorte realizados en el Reino Unido, uno prospectivo²¹ y otro retrospectivo²², no encontraron relación con trastornos neurológicos, a excepción de una posible relación con tics, descrita en el estudio de Andrews y cols²². Estos autores estiman que debido a limitaciones de diseño del estudio y considerando la similitud con otros trabajos, lo más probable es que esta asociación con tics sea producto del azar o del efecto de variables confundentes no controladas.

También se han reportado reacciones de hipersensibilidad retardada cutáneas atribuidas al componente tiosalicilato del timerosal, las que han sido descritas como autolimitadas y de corta duración; no ha sido posible descartar el rol de otros componentes de las vacunas en este tipo de reacciones^{23,24}.

Recomendaciones de agencias reguladoras

Distintas agencias reguladoras han manifestado su postura respecto de la exposición de la población infantil a compuestos derivados del mercurio, específicamente, en relación con el timerosal contenido en las vacunas.



Ante las dudas que existían en ese momento respecto de su seguridad en lactantes, en 1999 la FDA comunicó a los fabricantes de vacunas la necesidad de reformular estos productos a fin de eliminar o reducir al máximo el contenido de timerosal como preservante²⁵. En 1999, la Academia Americana de Pediatría (AAP) ratificó el comunicado de la FDA e indicó posponer la vacunación contra hepatitis B en niños nacidos de madres HBsAg negativas, hasta los 2 ó 6 meses de edad²⁶.

En el 2000, la OMS manifestó su apoyo a las declaraciones de la AAP, pero señaló la importancia de continuar con el uso de vacunas pediátricas disponibles, aún cuando contengan timerosal^{27,28}. En el mismo año, un nuevo comunicado de la FDA ratificó la recomendación de remover el timerosal de las vacunas pediátricas, pero indicó que los niños debían seguir recibiendo las vacunas disponibles, ya que los riesgos de no vacunar, sobrepasaban los riesgos atribuidos al timerosal²⁹.

En el 2001, el Immunization Safety Review Committee perteneciente al Institute of Medicine, concluyó que la evidencia científica era inadecuada para aceptar o descartar una relación causal entre la exposición a timerosal presente en algunas vacunas de uso pediátrico y trastornos del desarrollo neurológico, tales como retraso del lenguaje, autismo e hiperactividad, concluyendo que es necesario realizar estudios adicionales³⁰.

En el 2004, un nuevo reporte del Immunization Safety Review Committee basado en estudios epidemiológicos, concluyó que no hay asociación entre timerosal y autismo y que las evidencias que apoyaban esta hipótesis son sólo de carácter teórico. Recomendó continuar la investigación a fin de determinar la causa de autismo³¹.

En el 2005, el Global Advisory Committee, basado en un estudio realizado en monos macacos³², concluyó que el estudio del metilmercurio no es adecuado para evaluar el riesgo del timerosal y advirtió que estos resultados no pueden ser extrapolados al ser humano. Hasta no disponer de nueva evidencia, concluyó que no existe asociación entre timerosal y trastornos en el neurodesarrollo³³.

La propuesta de eliminar el timerosal de las vacunas no es una tarea fácil, puesto que una nueva formulación de estos productos requiere de cambios importantes en el proceso de producción para asegurar pureza, potencia, estabilidad, seguridad y eficacia. Además, la reformulación a presentaciones de monodosis es de alto costo, ya que requiere de un importante

aumento en la capacidad de producción y almacenamiento. Por otra parte, la eliminación del timerosal en la presentación de frasco de multidosis, determinaría un cambio en la práctica actual relativo al tiempo en que pueden permanecer en uso estos frascos, una vez que han sido abiertos y podría aumentar el riesgo de contaminación con el consecuente riesgo de enfermedades graves como el *shock* tóxico.

Considerando que el riesgo teórico del timerosal es sobrepasado por los beneficios de la vacunación, la última declaración de la OMS recomendó mantener el uso de vacunas que contienen timerosal, especialmente en países en desarrollo, para así mantener el programa de control de las enfermedades inmunoprevenibles²⁸.

Conclusiones del CCI

1. El CCI, luego de haber revisado la información disponible, reconoce los efectos tóxicos del metilmercurio en altas dosis. Sin embargo, este efecto está claramente demostrado para el metilmercurio y no así para el etilmercurio (v.g. timerosal).
2. Respecto de los riesgos de toxicidad del timerosal contenido en las vacunas, la evidencia actual indica que no existiría relación entre este compuesto y autismo u otros problemas en el desarrollo neurológico en lactantes.
3. El CCI suscribe la recomendación de la OMS de mantener el uso de vacunas que contienen timerosal, a fin de no poner en riesgo el control de las enfermedades inmunoprevenibles.

Resumen

El timerosal es un derivado del mercurio utilizado desde 1930 como preservante de vacunas. En las últimas décadas ha sido cuestionada su seguridad, especialmente por la posibilidad de toxicidad neurológica. La revisión de varios estudios realizados en niños que recibieron vacunas que contienen timerosal y la posición de organismos de expertos internacionales en relación al uso de este compuesto en vacunas, permite al Comité Consultivo de Inmunizaciones concluir que no existe evidencia de eventos adversos en lactantes o niños por exposición al timerosal contenido en vacunas rutinarias y, por lo tanto, no habría razón para modificar las actuales prácticas de inmunización en Chile.



Referencias

- 1.- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological Profile of Mercury. March 1999.
- 2.- Clarkson T W, Magos L, Myers G J. The toxicity of mercury: current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349: 1731-7.
- 3.- Zambrano B. Consideraciones generales sobre el mercurio, el timerosal, y su uso en vacunas pediátricas. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 4-11.
- 4.- Pichichero M E, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360: 1737-41.
- 5.- Clements C J, Ball L K, Ball R, Pratt R D. Thiomersal in vaccines: is removal warranted? *Drug Safety* 2001; 24: 567-74.
- 6.- Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thiomersal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001; 107: 1147-54.
- 7.- Bigham M, Copes R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Safety* 2005; 28: 89-101.
- 8.- World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of thiomersal-containing vaccines. 20-21 June 2002. *WER* 2002; 77: 389-90.
- 9.- Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Thiomersal in vaccines. www.fda.gov/cber/vaccine/thiomersal. (Accedido: 27 de julio, 2006).
- 10.- Freed G L, Andreae M C, Cowan A E, Katz S L. The process of public policy formulation: The case of thiomersal in vaccines. *Pediatrics* 2002; 109: 1153-9.
- 11.- Clarkson T W. The three faces of mercury. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 1): 11-23.
- 12.- Clements C J. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. *Vaccine* 2004; 22: 1854-61.
- 13.- Thiomersal content in some US licensed vaccines. www.vaccinesafety.edu/thi-table-Oct1606.pdf. (Accedido: 26 de marzo, 2007).
- 14.- Anónimo. World Health Organization guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal in vaccines. Technical Report Series N° 926, 2004.
- 15.- Parker S, Schwartz B, Todd J, Pickering L. Thiomersal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793-804.
- 16.- Geier M R, Geier D A. Neurodevelopmental disorders after thiomersal containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228: 660-4.
- 17.- Geier D A, Geier M R. Thiomersal in childhood vaccines, neurodevelopmental disorders, and heart disease in the United States. *J Am Phys Surg* 2003; 8: 6-11.
- 18.- Geier D A, Geier M R. An assessment of the impact of thiomersal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 97-102.
- 19.- Geier D A, Geier M R. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thiomersal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI33-9.
- 20.- Stajich G V, Lopez G P, Harry S W, Sexson W R. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J Pediatr* 2000; 136: 679-81.
- 21.- Heron J, Golding J, and the ALSPAC Study Team. Thiomersal 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.
- 22.- Andrews A, Miller E, Grant A, Stowe J Osborne V, Taylor B. Thiomersal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 584-91.
- 23.- Cox N H, Forsyth A. Thiomersal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 229-33.
- 24.- Goncalo M, Figueiredo A, Goncalo S. Hypersensitivity to thiomersal: the sensitivity moiety. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 201-3.
- 25.- Food and Drug Administration. Center for Drugs Evaluation and Research (CDER). Mercury compounds in drugs and food. www.fda.gov/cder/fdama/mercuryreport.htm. (Accedido: 27 de julio 2006).
- 26.- CDC. Notice to readers: Thiomersal in vaccines: A joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1999; 48 (26): 563-5.
- 27.- World Health Organization. Thiomersal as a vaccine preservative. *WER* 2000; 75: 12-6.
- 28.- World Health Organization. Meeting Report. Thiomersal in vaccines: A regulatory perspective. Geneva, 15-16 April 2002.
- 29.- Egan W. Statement before the Committee on Government Reform. U.S. House of Representatives July 18, 2000 www.fda.gov/ola/2000/vaccines.html (Accedido 27 de abril 2007).
- 30.- Stratton K, Gable A, McCormick M, Editors. Immunization Safety Review: Thiomersal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention Institute of Medicine of the National Academies. The National Academic Press. 2001.
- 31.- Immunization Safety Review Committee. Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine of the National Academies. Immunization Safety Review. Vaccines and Autism. The National Academic Press. 2004.
- 32.- Burbacher T M, Shen D D, Liberato N, Grant K S, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thiomersal. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113: 1015-21.
- 33.- World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Thiomersal: neurobehavioural studies in animal models. *WER* 2005; 80: 1-8.