



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



# Efectos en la salud de las vacunas que contienen Timerosal

---

Nota Técnica No 4 - 2012

**Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en  
Salud Pública – UNAGESP  
01/07/2012**



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional



Dr. César Cabezas Sánchez      Jefe

Instituto Nacional de Salud

Dr. Manuel Espinoza              Director General

Centro Nacional de Salud Pública

Dr. Paul Pachas                    Director Ejecutivo

Dirección de Enfermedades No Transmisibles

### **Responsables de la Nota técnica**

Dr. Fabián Fiestas Saldarriaga      Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Dra. Lisset García Fernández      Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Dr. Víctor Suárez Moreno            Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)



# Efectos en la salud de las vacunas que contienen timerosal

---

Equipo redactor: Dr. Fabián Fiestas, Dra. Lisset García, Dr. Víctor Suárez.

UNAGESP, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## **Generalidades:**

El tiomerosal es un compuesto orgánico que contiene cantidades muy pequeñas de mercurio (etilmercurio), el cual se añade a algunas vacunas como preservante en viales multi-dosis. Asimismo, se utiliza en la producción de algunas vacunas, principalmente para inactivar determinados microorganismos y toxinas.

Uno de los principales problemas de salud que han sido relacionados a las vacunas que contienen el timerosal son los trastornos del desarrollo del espectro del autismo. Mucha controversia y preocupación del público se ha originado alrededor de ello, por lo que varias investigaciones se han realizado. El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia científica de mayor calidad que valore el efecto de las vacunas que contienen timerosal en la salud de niños y adultos, especialmente enfocándose en el riesgo de trastornos del espectro del autismo.

## **Método:**

Se hizo una búsqueda en Pubmed y Web of Science, usando los siguientes términos: thimerosal, thiomersal, vaccine, mercury, methylmercury, ethylmercury, autism, autistic disorder, autistic spectrum disorders, developmental disorder y NDD, como ha sido especificado en una revisión sistemática publicada en el 2004 por Parker et al. Adicionalmente, una combinación de términos que no incluían los términos relacionados a



autismo fueron implementados para capturar estudios que hayan tenido el objetivo de estudiar el efecto de este tipo de vacunas que contienen timerosal en otros aspectos de la salud de niños o adultos.

### **Resultados:**

Se han revisado 47 artículos relevantes, realizados en humanos con metodología apropiada para detectar asociaciones con mayor riesgo de presentar problemas de salud, especialmente trastornos del espectro del autismo, los cuales incluyen estudios de tipo caso-control, cohortes, ensayos clínicos, o transversales de tipo epidemiológico poblacional. Asimismo, estudios secundarios de tipo revisión sistemática o meta-análisis serán identificados y valorados.

#### Evaluación de los efectos en niños:

En el año 2004, una revisión sistemática realizada por Parker et al. (1) que incluyó 12 estudios primarios identificados y calificados usando una metodología rigurosa, encontró que la mayoría de la evidencia epidemiológica no encuentra asociación entre las vacunas que contienen timerosal y trastornos del espectro autista comparadas con vacunas sin timerosal. Además, la revisión encontró que aquellos estudios que sí mostraban una asociación tenían serios problemas metodológicos que invalidaban sus hallazgos. Estos hallazgos fueron consistentes con lo esperado dada la dosis acumulada obtenida a través de vacunas y la farmacocinética del etilmercurio, que es la sustancia contenida en el timerosal. Así, Parker et al, concluyen en esta revisión sistemática que no existe evidencia científica de que haya una relación entre las vacunas que contienen timerosal y los trastornos del espectro autista, por lo que no se justificarían cambios en los esquemas que contengan vacunas con timerosal a otros esquemas con vacunas sin timerosal.

Luego de esta revisión sistemática por Parker et al (2004), se han realizado otros estudios con metodologías rigurosas con hallazgos similares, consistentes con la hipótesis de que los trastornos del espectro autístico son eventos independientes, no relacionados, con las vacunas que contienen timerosal. Por ejemplo, Thompson et al (2007), realizaron un estudio de 1047 niños de 7 a 10 años a los que evaluaron por 42 eventos neuropsiquiátricos



usando instrumentos estandarizados y de los que se obtuvo información cuidadosa y exhaustiva acerca de su exposición a mercurio proveniente del timerosal durante la fase prenatal, perinatal y hasta los 7 meses de edad. Los autores concluyeron que no pudieron encontrar indicios consistentes de que el timerosal estuviera causando deficiencias en el desarrollo o funcionamiento neuropsicológico luego de varios años de exposición (2).

Asimismo, Tozzi et al (2009) realizó un estudio de cohortes en niños que habían participado de un ensayo clínico durante el primer año de vida en el que habían sido aleatorizados o no a vacunas que hacían que la dosis acumulada de timerosal sea de 62.5 microgramos o de 137.5 microgramos. Estos dos grupos de niños fueron comparados respecto a 24 eventos neuropsicológicos, evaluados mediante instrumentos estandarizados a los 10 años de haber recibido las vacunas. No hubo asociaciones entre las dosis acumuladas de timerosal y los eventos neuropsicológicos evaluados, excepto en dos de ellos (el Finger-tapping test y el Boston naming test), aunque estas asociaciones fueron tan pequeñas que, además de ser estadísticamente muy inestables, no se puede determinar con claridad su implicancia clínica. Por lo que, en general, los autores concluyen que su estudio apoya la noción de que el timerosal en las vacunas no tiene efecto en causar deficiencias neuropsicológicas (3).

Hallazgos similares han sido reportados por Price et al (2010) de un estudio caso-control en aproximadamente 1000 niños. En este estudio, 256 niños con algún trastorno del espectro autístico (evaluados usando instrumentos estandarizados) fueron comparados con 752 niños sin evidencia de tener este tipo de trastornos. La exposición a timerosal a través de vacunas fue evaluada usando registros electrónicos de inmunizaciones, historias clínicas y entrevista a los padres. Los resultados mostraron que la exposición acumulada de timerosal del nacimiento al mes de edad, del nacimiento a los 7 meses, o del nacimiento a los 20 meses de edad, no estuvieron asociadas a ninguna categoría del espectro autístico, siendo ello nuevamente consistente con la noción de que el timerosal no causa problemas del espectro del autismo (4).



## Evaluación de los efectos en adultos

En adultos, la evidencia científica es escasa. Sin embargo, algunos estudios bien diseñados muestran que las vacunas que contienen timerosal no tienen efectos adversos diferentes a los que producen las vacunas que no contienen timerosal. Por ejemplo, en un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, control placebo, muticéntrico en 9 sites de las unidades de evaluación de vacunas del National Institute of Health de los EE.UU, se evaluó la inmunogenicidad, seguridad y tolerabilidad de la vacuna contra influenza. Se estratificaron en grupos de 18-49 años y 50-64 años y se randomizaron para recibir una de las tres vacunas: viales multidosis (con thimerosal), vacuna en jeringas prellenadas (sin thimerosal, pero excipientes iguales) o placebo en viales multidosis (con thimerosal). Ingresaron 1357 sujetos: 823 recibieron lote multi-dosis, 266 jeringas prellenadas y 268 placebo. En cuanto a seguridad los eventos adversos fueron similares en aquellos que recibieron vacuna con thimerosal versus los que no. La única diferencia encontrada estuvo relacionada con el dolor en el sitio de vacuna e induración, el cual fue más frecuentes en el grupo que recibió vacunas que no contenían thimerosal (47% vs 37.4%  $p=0.003$  y 68 vs 57.1%,  $p=0.0007$ , respectivamente) (5).

Otro estudio, realizado con el objetivo de especificar la farmacocinética del etilmercurio en adultos comparó 15 pacientes mujeres con diagnóstico de síndrome de fatiga crónica o fibromialgia que recibían como tratamiento para dicha afección vacunación con staphylococcus toxoid vaccine Staphypan Berna (Swiss Serum and Vaccine Institute, Berne, 1 ml c/3-4sem, contiene 0.01% de thimerosal) cada 3 o 4 semanas con 15 mujeres con los mismos diagnósticos pero que recibían dicha vacuna. Las muestras fueron de sangre para estudiar cantidad total de mercurio y de etilmercurio (thimerosal). La cantidad de mercurio total y etilmercurio aumentaron el primer día con respecto a los controles, sin embargo luego disminuyeron a valores normales comparables con los que no recibieron vacuna. Los niveles de metilmercurio (contenidas en el pescado) fueron mayores. Se concluye que el Thimerosal tiene vida media corta y un metabolismo rápido y no se acumula en sangre en adultos (6).

**Conclusión:**

El timerosal es un componente importante para la preservación, seguridad y economía de las vacunas, especialmente para países de medianos y bajos ingresos. Debido a que contiene mercurio, específicamente etilmercurio, el timerosal ha sido motivo de preocupación en la comunidad científica y clínica, especialmente por posibles efectos que pueda tener en el neurodesarrollo como son los trastornos del espectro del autismo. Así, se han realizado muchas investigaciones con diversas metodologías para explorar una posible relación causal entre el timerosal contenido en vacunas y los problemas de salud mencionados. A la fecha, la evidencia científica obtenida de investigaciones bien diseñadas no apoya esta hipótesis causal. Por el contrario, la evidencia es consistente con la noción de que no existe asociación entre las vacunas con timerosal y los trastornos del espectro del autismo u otros eventos de salud en niños, donde esta evidencia es más fuerte, ni en adultos, aunque en este caso, la evidencia es aún escasa. Aunque algunos estudios sí encuentran asociación entre el timerosal de las vacunas y los trastornos del espectro autista, éstos son de baja calidad metodológica, haciendo que sus conclusiones tengan alta probabilidad de sesgo y por ello, poco sostenibles.

Por lo tanto, siendo que el timerosal es importante para mantener la viabilidad de esquemas de vacunación, especialmente en países de medianos y bajos ingresos como el Perú, y siendo el caso de que la mejor evidencia científica disponible no apoya la noción de que esta sustancia causa trastornos en el espectro del autismo, se concluye que no se justifica técnicamente un cambio de esquemas con vacunas que contienen timerosal a esquemas con vacunas sin timerosal, siendo que este cambio puede significar un aumento importante de los costos de implementación de vacunación a nivel nacional.



## Bibliografía

1. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):793-804.
2. Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1281-92.
3. Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, De Mei B, D'Elia L, Chiarotti F, et al. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):475-82.
4. Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, Hinrichsen VL, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):656-64.
5. Talbot HK, Keitel W, Cate TR, Treanor J, Campbell J, Brady RC, et al. Immunogenicity, safety and consistency of new trivalent inactivated influenza vaccine. *Vaccine*. 2008 Jul 29;26(32):4057-61.
6. Barregard L, Rekić D, Horvat M, Elmberg L, Lundh T, Zachrisson O. Toxicokinetics of mercury after long-term repeated exposure to thimerosal-containing vaccine. *Toxicol Sci*. 2011 Apr;120(2):499-506.