

EXPOSICIÓN A NIÑOS DE 0 A 18 MESES AL MERCURIO CONTENIDO EN VACUNAS INFANTILES

Roberto Duro, Emilio Gárriz, Miguel Pagán, M^a Carmen Nieto, Marta Ruiz, Verónica Ruz,
Rosa Franqueza, Cándida Gascó, Carlos Yáñez, Ane Maza

Vocalía de Desarrollo Galénico - Sección Centro. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria
(A.E.F.I.) Alberto Alcocer nº 38, 28016 Madrid

Introducción

El propósito de este trabajo es determinar el grado de exposición al que pueden verse expuestos algunos niños al mercurio desde su nacimiento hasta los dieciocho meses, siguiendo el calendario vacunal infantil Español.

Se ha elegido la edad de 18 meses dado que la mayoría de las vacunas hasta un total de 19 son administradas hasta dicha edad.⁽¹⁾

La exposición de los niños al mercurio, o más exactamente al derivado organomercurial etilmercurio, proviene de la descomposición en el organismo del conservante tiomersal utilizado en algunos preparados de vacunas.

La molécula de tiomersal (Fig. 1) contiene un 49,6% p/p de mercurio, la cual una vez administrada se descompone en etilmercurio, un compuesto catalogado como organomercurial. Dichos compuestos son conocidos agentes neurotóxicos principalmente para el Sistema Nervioso Central. Se distribuyen unidos a proteínas, atraviesan la barrera hematoencefálica bien por difusión pasiva o por transportadores de aminoácidos, acumulándose en cerebro y en eritrocitos y también atraviesan la barrera placentaria.

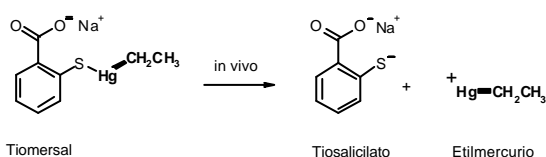


Figura 1. Estructura del Tiomersal ⁽²⁾ via de descomposición in vivo.

Tiene una vida media de 70 días, son biotransformados por desalquilación, perdiendo el grupo orgánico. La desetilación se produce en riñón, hígado y cerebro. Se elimina por las vías biliar y renal, así como por leche y pelo⁽³⁾.

Necesidad del tiomersal en las vacunas

La necesidad de incluir un conservante en formas de dosificación monodosis, como son los viales y las jeringuillas precargadas empleadas para la vacunación actualmente en España es muy discutible.

Dado que las preparaciones monodosis son estériles y están diseñadas para una sola administración, no existe el riesgo de contaminación durante su uso como es el caso de las vacunas multidosis que se utilizan en otros mercados, principalmente en países en desarrollo. En el caso de que fuera necesario el uso de un conservante en una vacuna existen conservantes de menor toxicidad que el tiomersal, como por ejemplo el fenoxietanol⁽⁴⁾.

En algunos casos el tiomersal es utilizado durante el proceso de fabricación de algunas vacunas, pero existen medios tecnológicos para retirar dicho compuesto mercurial de la preparación reduciendo su concentración a nivel de trazas, con lo que se reduce en gran parte el nivel de exposición a dichos compuestos.

Por lo tanto, es muy discutible, la presencia del tiomersal en las vacunas infantiles, de hecho las preparaciones más modernas ya no contienen tiomersal. También es interesante resaltar que

actualmente se está realizando un gran esfuerzo por parte de los laboratorios farmacéuticos para eliminar el tiomersal de las vacunas infantiles.

Vacunas con tiomersal que se administran según el calendario vacunal Español

Sólo algunas vacunas que se recogen en el calendario oficial de vacunación (Comunidad de Madrid) contienen tiomersal, aunque hay dos indicaciones en que algunos de los preparados comerciales contienen tiomersal:

- DTP Difteria/Tétanos/Tosferina⁽¹⁾

Los preparados comerciales infantiles que contienen tiomersal para esta indicación contienen 0,05 mg por administración. Esta vacuna se administra a los 2, 4, 6 y 18 meses.

- Hepatitis B⁽¹⁾

Los preparados comerciales infantiles que contienen tiomersal para esta indicación contienen 0,025 mg por administración. Esta vacuna se administra a las 24 horas, 2 y 6 meses.

En el mercado Español también existen varias vacunas que contienen tiomersal, pero al no estar incluidas en el calendario vacunal infantil hasta los 18 meses no se recogen en este estudio y, sólo se enumeran sus indicaciones (Gripe, Tétanos, Tétanos/Difteria y, Tétanos/Difteria/Tosferina/Hemofilus B⁽¹⁾).

La prevención es sencilla: utilizar vacunas que no contengan tiomersal para la misma indicación, evitando así una exposición innecesaria a un agente organomercurial.

Dado que el tiomersal es un excipiente de declaración obligatoria, su presencia en la vacuna está recogida en el prospecto, por lo que basta leer el mismo para comprobar si la vacuna contiene tiomersal o no.

Límites de exposición al mercurio por las distintas agencias

Actualmente no hay límites de toxicidad establecidos para el etilmercurio, compuesto generado por el tiomersal, por lo que se ha de recurrir a los límites de toxicidad de su análogo químico: el metilmercurio. Aunque no hay estudios de toxicidad comparativa entre ambos

compuestos se considera que sus toxicidades pueden ser equivalentes⁽⁵⁾.

Los límites de toxicidad fijados para el metilmercurio se refieren a una exposición crónica producida por la dieta en población adulta, no para una administración subcutánea, en bebés y niños, población más sensible que la adulta a la exposición de metales pesados.

Es decir, se están utilizando límites de exposición crónica por vía oral de contaminación medioambiental frente a exposiciones intermitentes por vía subcutánea de tiomersal, que a su vez genera etilmercurio. Las exposiciones intermitentes altas pueden suponer un mayor riesgo que bajas dosis diarias, por otra parte, se desconoce qué cantidad de mercurio se puede considerar segura en una única administración, como es el caso de las vacunas⁽⁵⁾.

Después de todas estas salvedades, actualmente la única posibilidad de valorar los límites de exposición al tiomersal en las vacunas es utilizar los valores descritos.

Los límites de exposición al metilmercurio recogidos por las distintas administraciones americanas e internacionales (Tabla 1) aunque difieren en sus límites, todas son mismo del orden de magnitud.

Tabla 1. Límite de exposición al metilmercurio de la dieta en adulto⁽⁵⁾

Environmental Protection Agency (EPA)	0,1 mg/kg/día
Agency for Toxic Substances Disease Registry	0,3 mg/kg/día
Food and Drug Administration (FDA)	0,4 mg/kg/día
Organización Mundial de la salud (OMS)	3,3 mg/kg/semana = 0,47 mg/kg/día

Para futuros cálculos de exposición se tomará como valor límite el fijado por la FDA de 0,4 µg/kg/día, puesto que este es el organismo oficial americano que aprueba las especialidades farmacéuticas en EE.UU. y es considerado un organismo de referencia a nivel internacional.

Tabla de exposición

El interés de este trabajo es conocer si durante el calendario de vacunación recomendado en

España se pueden superar los límites de exposición diaria recomendado por la FDA en el día de la administración de la vacuna y de ser así, en cuántas veces se supera dicho límite.

Como peso medio del niño se ha tomado el correspondiente al percentil 50 de niños a su edad⁽¹⁾.

El nivel de exposición desde el nacimiento hasta los 18 meses al mercurio puede ser cero o llegar a los 136,4 microgramos (cantidad máxima administrada) si se administrasen todas las vacunas que contienen tiomersal (Tabla 2).

Tabla 2. Posible exposición al mercurio procedente de las vacunas⁽¹⁾

Edad del niño/ Peso medio (percentil 50)	Vacuna	µg de tiomersal µg de mercurio	Exposición de mercurio µg/kg en el día de administración	Numero de veces que se supera el límite de la FDA 0,4µg de Hg/kg/día
0 meses 3,4 kg	Hepatitis B	25 µg de tiomersal 12,4 µg de Hg	3,64	9
2 meses 5,3 kg	Hepatitis B	25 µg de tiomersal 12,4 µg de Hg	2,33	6
2 meses 5,3 kg	DTP	50 µg de tiomersal 24,8 µg de Hg	4,67	12
<i>Si a los 2 meses la administración de la Hepatitis B y DTP es simultanea</i>		37,2 µg de Hg	7,01	16
4 meses 7,2 kg	DTP	50 µg de tiomersal 24,8 µg de Hg	3,44	9
6 meses 8,0 kg	Hepatitis B	25 µg de tiomersal 12,4 µg de Hg	1,55	4
6 meses 8,0 kg	DTP	50 µg de tiomersal 24,8 µg de Hg	3,11	8
<i>Si a los 6 meses la administración de la Hepatitis B y DTP es simultanea</i>		37,2 µg de Hg	4,65	12
18 meses 11,4 kg	DTP	50 µg de tiomersal 24,8 µg de Hg	2,17	5
Total		136,4 mg de Hg		

La toxicidad del mercurio, como la de otros metales pesados es acumulativa por lo que es necesario en la medida de lo posible reducir su exposición.

Dependiendo de las vacunas empleadas, se puede llegar a sobrepasar el límite de la FDA en 7 vacunaciones consecutivas; superando el nivel de exposición recomendado entre 4 y 12 veces si se administran en días distintos.

En el caso de que se administrasen las vacunas que contienen tiomersal simultáneamente a los 2 y 6 meses se superaría el nivel recomendado

entre 4 y 16 veces durante 5 vacunaciones consecutivas.

De utilizarse vacunas sin tiomersal el nivel de exposición al mercurio proveniente de las vacunas sería cero. En caso de utilizarse alguna vacuna el nivel de exposición sería un caso particular de la tabla anterior.

Recomendaciones de diversas agencias reguladoras sobre la exposición al mercurio durante la vacunación^(5, 10)

Distintas agencias reguladoras han mostrado su preocupación por la exposición de la población infantil a compuestos mercuriales, principalmente el tiomersal contenido en las vacunas y, éstas han sido algunas de las medidas emprendidas:

- La FDA envió una carta a los fabricantes de vacunas el 1 de julio de 1999 requiriendo planes para la eliminación del tiomersal de las vacunas o la justificación para seguir utilizando dicho compuesto como conservante.
- La Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Servicio de Salud Pública Americano emitió un comunicado el 7 de julio de 1999 llamando a la eliminación del tiomersal de las vacunas infantiles y el retraso de la vacunación de los niños nacidos de madres libres de antígenos (HBsAg) contra la Hepatitis B hasta los 2 ó 6 meses.
- La Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMEA) publicó un comunicado el 8 de julio 1999 promoviendo el uso de vacunas infantiles sin tiomersal en el plazo más breve posible y, en abril del 2001 publicó un documento sobre los aspectos a considerar en la reducción, eliminación ó sustitución del tiomersal en las vacunas.

Incidencia clínica de la exposición al mercurio procedente de las vacunas

Diversas publicaciones científicas^(6,7) han relacionado la mayor exposición que sufre la población infantil al mercurio orgánico de las vacunas con tiomersal, con un aumento en el número de incidencias de trastornos neuronales tales como retrasos en el lenguaje, síndrome autista y alteraciones de conducta (hiperactividad) debido a un calendario de

vacunación cada vez más exhaustivo con vacunas con tiomersal.

Uno de los estudios más completos realizados por el Comité Inmunológico sobre la Seguridad de la Inmunización⁽⁸⁾ (Immunization Safety Review Committee) perteneciente al Instituto de Medicina de EE.UU (Institute of Medicine, IOM) publicado el 1 de octubre de 2001 concluyó: *"que la evidencia científica era inadecuada para aceptar o descartar una relación causa efecto entre la exposición de los niños al tiomersal presente en algunas vacunas infantiles y trastornos de desarrollo neurológicos como, síndrome autista, trastornos de hiperactividad y retrasos del lenguaje, por lo que era necesario realizar estudios adicionales para establecer o rechazar una relación causal"*.

El comité concluyó que la hipótesis de que el tiomersal procedente de las vacunas podría estar relacionado con trastornos en el desarrollo neuronal era biológicamente posible. Adicionalmente el comité creyó que el esfuerzo para eliminar el tiomersal de las vacunas es una medida prudente de sanidad pública para reducir, en la medida, la exposición al mercurio en bebés y niños.

Mercurio en preparados farmacéuticos y cosméticos (2, 9)

La utilización de derivados mercuriales en las especialidades farmacéuticas y cosméticas son de declaración obligatoria y su utilización como excipientes farmacéuticos está en franco retroceso por los problemas alérgicos y de toxicidad asociados a estos compuestos.

En los productos cosméticos en España la utilización de derivados mercuriales esta sólo permitida para productos de maquillaje y desmaquillaje de ojos a una concentración máxima de 0,007% en mercurio, indicando su presencia como tiosalicilato de etilmercurio.

Discusión

Algunas vacunas infantiles recogidas en el calendario de vacunación español, son una fuente de exposición al compuesto organomercurial etilmercurio, dicho compuesto es considerado como neurotóxico. Los índices de exposición de los niños al mercurio en el

momento de su administración superan los niveles máximos permitidos por la FDA, otras agencias americanas y de la OMS de ingesta diaria en adultos.

No está claro, ni comprobado que dicha exposición pueda producir daños en el desarrollo neuronal como retraso en el lenguaje, síndrome autista o hiperactividad, pero desde algunos estamentos oficiales Americanos y Europeos se aconseja una política de reducción en la exposición a bebés y niños a compuestos mercuriales.

Recomendaciones

Se considera aconsejable reducir al máximo la exposición a bebés y niños a derivados mercuriales, por lo que se aconseja la utilización de vacunas sin tiomersal a esta población infantil.

Se anima a los laboratorios farmacéuticos que aún incorporan tiomersal en las vacunas infantiles, que lo retiren en el plazo más breve posible, utilizando vías alternativas para la conservación del producto, cuando éste, verdaderamente lo requiera.

Bibliografía

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002, Edita el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients, tercera edición 2000
3. Manual de Toxicología Básica, autores E. Mencías Rodríguez y L.M. Mayero Franco Editorial Diaz Santos
4. EMEA: CPMP/BWP/2517/00. Points to consider on the reduction, elimination or substitution of thiomersal in vaccines.
5. Editorial por Neal A.Halsey, MD Limiting Infant Exposure to Thiomersal in Vaccines and other sources of Mercury. JAMA, November 10,1999 Vol 282, No 18
6. J.Fuentes, I. Galliano Tratamiento médico de los trastornos generalizados del desarrollo Revista de Neurología 2001; 33 (3) 208-210
7. Bernard et al 2000 Autism: A unique Type of mercury Poisoning por Autism reseach Institute
8. Publicaciones de la Cber (FDA)
9. Catálogo de Parafarmacia 2002, Edita el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
10. EMEA / 20962 / 99. EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products.