

Buenos Aires, agosto de 2014

Posición de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas y de la Comisión Nacional de Inmunizaciones respecto al uso del Timerosal en las vacunas

Las comisiones asesoras sobre inmunización constituyen una herramienta fundamental en el desarrollo de los programas nacionales de inmunización, otorgándoles a los mismos una gran fortaleza para formular los calendarios de vacunación o decidir acciones específicas en la prevención de enfermedades por medio de vacunas. Por este motivo en el año 2000, bajo Resolución Ministerial del Ministerio de Salud de la Nación, se crea la **Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn)**.

La **Comisión Nacional en Seguridad de Vacunas (CoNaSeVa)** de Argentina, creada por Resolución Ministerial N° 259/13, debido a la extraordinaria importancia de los programas de vacunación para controlar las enfermedades inmunoprevenibles y a la necesidad que la población mantenga la confianza en ellos, ha preparado este Documento de Posición acerca del uso del Timerosal en las vacunas con el aval de la CoNaIn a través del grupo de trabajo de uso de timerosal en las vacunas convocado ad hoc con el propósito de evaluar la evidencia científica en esta materia disponible a la fecha en relación a este aspecto.

Antecedentes

Las vacunas constituyen una de las intervenciones de salud pública más eficaces en el control de las enfermedades infecciosas a nivel mundial, disminuyendo la morbimortalidad por numerosas enfermedades inmunoprevenibles. El éxito de esta herramienta de prevención está sujeto al logro de coberturas de vacunación apropiadas. Ejemplo de esto lo constituyen la reemergencia de enfermedades prevenibles por vacunas en países que han visto disminuida sus coberturas, así como los brotes ante casos de importación. Por este motivo, entre los pilares fundamentales en que radica el éxito de un Programa de Inmunizaciones, cabe mencionar la confianza tanto del equipo de salud como de la comunidad en esta acción de salud.

En los últimos años, se ha observado en varios países una pérdida lenta y progresiva de confianza en las vacunas, principalmente relacionada con aspectos de seguridad, lo cual ha llevado a algunos padres a optar por no vacunar a sus hijos, generando el riesgo de que estos niños puedan sufrir las complicaciones y/o mortalidad que conllevan las enfermedades inmunoprevenibles.

Por otro lado, hace varias décadas existe una inquietud constante por el potencial riesgo para la salud humana y el medio ambiente que conlleva el uso del mercurio. El reto para abordar y regular las emisiones de mercurio radica en la amplia variedad de fuentes generadoras de este metal y la escasa evidencia científica en cuanto a las diversas formas de presentación de este compuesto. Así, opiniones encontradas de diversas entidades, y múltiples estudios han intentado dilucidar con mayor énfasis a partir de 1998, si este potencial riesgo del mercurio utilizado en las vacunas es real, o es una presunción basada en el mercurio que se encuentra en el medio ambiente.

El Mercurio en el medio ambiente

El mercurio (Hg) es un metal pesado que se presenta de forma natural en el medio ambiente bajo distintas formas químicas.

El mercurio elemental, constituye su forma **pura**, siendo una molécula líquida a temperatura ambiente, como se puede observar en termómetros, esfigomanómetros y amalgamas dentales. Sus formas de presentación más común en la naturaleza son el mercurio **inorgánico** (también llamado "sales de mercurio") que es comúnmente hallado en productos cosméticos como cremas y jabones, y el mercurio **orgánico** (que se presenta en dos formas: metilmercurio y etilmercurio)

Estas distintas formas de presentación del mercurio en el medio ambiente difieren tanto en su fórmula molecular, así como en sus características farmacocinéticas y los efectos que conllevan. Las diversas presentaciones del mismo involucran desde los procesos industriales a productos de uso cotidiano, como aparatos eléctricos (interruptores, lámparas fluorescentes, lámparas de bajo consumo y termostatos) y dispositivos médicos¹, como los ya mencionados. También, el mismo se utiliza en la elaboración de otros productos comúnmente utilizados en la vida diaria tales como baterías, pinturas, jabones y cosméticos².

Si bien las fuentes de mercurio son variadas, cabe destacar que la principal fuente de mercurio en el ser humano es el consumo de alimentos provenientes del mar, los cuales tienen un alto contenido de mercurio orgánico en forma de metilmercurio³.

METILMERCURIO

El metilmercurio es un organomercurial, denominado **monometilmercurio** o "catión de monometilmercurio", y está compuesto por un grupo metilo unido a un átomo de mercurio (CH_3Hg^+). Sus fuentes en el medio ambiente son variadas e involucran desde la actividad volcánica hasta actividades industriales como la minería, procesos de combustión de basura y fósiles. Estos procedimientos liberan 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/g y el agua de lagos, mares y ríos puede llegar a contener 0,2 µg/L^{4 5}. El mercurio elemental o sus sales inorgánicas, tras su depósito en el agua, es transformado en mercurio orgánico en su forma de metilmercurio mediante diversos procesos biológicos, siendo alimento de plancton y otros seres vivos, que posteriormente serán consumidos por seres humanos.

Este compuesto presenta una vida media larga descrita de 20-70 días en adultos⁶. Presenta una amplia biodisponibilidad al ingresar al cuerpo humano, y hay evidencia de pasaje trasplacentario, así como toxicidad en sistema nervioso central a bajas concentraciones^{xi}.

La neurotoxicidad de este compuesto ha sido demostrada desde los años '50, a partir del consumo de pescado con altas concentraciones de mercurio inorgánico en la Bahía de Minamata (Japón), contaminado por material proveniente de una industria química cuyos desechos eran vertidos a la bahía⁷. Una situación similar se reiteró en Nigata (Japón). En Iraq, en la década del 1970, fue demostrada la neurotoxicidad después del consumo de granos almacenados en silos que fueron fumigados con metilmercurio como fungicida⁸. Durante estas epidemias, los productos de la concepción demostraron ser más susceptibles que los adultos a los efectos adversos del metilmercurio, presentando los niños nacidos de madres expuestas a elevadas concentraciones de metilmercurio trastornos neurológicos.

ETILMERCURIO O TÍMEROSAL

El Timerosal o Tímersal (etilmercurio asociado a tiosalicilato sódico), es un compuesto mercurial orgánico, utilizado desde 1928, como conservante en la producción de vacunas y productos médicos. Su uso se basa en la inhibición del crecimiento bacteriano y micótico en algunas vacunas inactivadas durante el almacenamiento y, sobre todo, durante el uso de viales multidosis abiertos de ciertas vacunas. También se emplea en la producción de algunas vacunas, principalmente al inactivar determinados microorganismos y toxinas. De esta forma, a partir de la década de 1930 se produjo una mejora en los programas de inmunizaciones, al facilitarse el almacenamiento de las vacunas en viales multidosis, permitiendo incrementar la capacidad de almacenamiento sin generar complicaciones en la cadena de frío. No solo los programas de inmunizaciones de los diferentes países se vieron favorecidos por la posibilidad de contar con viales multidosis debido al uso del timerosal como conservante, sino que este procedimiento permite al laboratorio productor poder cubrir la demanda generada por los distintos países; y fortalecer la calidad y seguridad de las vacunas, al permitir una mayor cantidad de dosis con un menor espacio de almacenamiento, evitando problemas en cadena de frío, y por consiguiente facilitándose así el acceso de la población a las vacunas, y mejorando de esta forma la salud pública. Un ejemplo claro del impacto en la salud pública de este compuesto, son las campañas de vacunación en las que los viales multidosis son claves para facilitar el acceso de la comunidad a la protección otorgada por las vacunas.

A partir de 1999 han existido opiniones encontradas, generando controversia en el uso de timerosal en las vacunas por sus potenciales eventos adversos, especialmente debido a la posible etiología causal de trastornos neurológicos del comportamiento como el autismo, evidenciado por Wakerfield en una publicación realizada en la revista Lancet en 1998⁹. Por este motivo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) de los Estados Unidos, inició un trabajo constante con los laboratorios productores para intentar disminuir o eliminar la concentración de este compuesto mercurial de las vacunas, hasta que la evidencia científica dilucidara su relación con la etiología causal de los trastornos neurológicos. Así se ha logrado que, en la actualidad, la mayoría de las vacunas administradas tanto a menores de 6 años como a los distintos grupos etarios en los diferentes calendarios nacionales de vacunación, contengan trazas o ninguna cantidad de este compuesto¹⁰.

El timerosal es un compuesto que tiene 50% de mercurio en forma de etilmercurio. Las concentraciones de timerosal al 0,001% (es decir 1 parte de timerosal en 100.000) o al 0,01% (1 parte en 10.000) han demostrado eficacia en la eliminación de un amplio espectro de patógenos. Una vacuna que contiene 0,01% de timerosal como conservante contiene 50 microgramos (mcg) de timerosal cada 0,5 mL de dosis, es decir, aproximadamente 25 mcg de mercurio cada 0,5 mL de dosis¹¹. Con el fin de mantener la esterilidad en el proceso de producción, principalmente en algunas vacunas inactivadas, el contenido de este compuesto derivado del mercurio en la actualidad es escaso, lo que se denomina "en trazas". Las vacunas que contienen trazas de timerosal en su formulación tienen una cantidad de mercurio inferior a 1 mcg por dosis. El fundamento teórico se basa en un cálculo según el cual la cantidad de mercurio que se acumularía por la aplicación de las vacunas incluidas en los calendarios vacunales infantiles en los primeros 6 meses de vida, podría ser superior al límite recomendado para el metilmercurio. Es por este motivo que Pichichero et al, sugieren que las guías de exposición basadas en metilmercurio por vía oral, no deben ser extrapoladas al uso de etilmercurio en niños¹².

Es imperativo comprender que la toxicidad del mercurio depende de su forma química de presentación, el tiempo de exposición y la dosis.

En la Tabla 1 se presentan las características del etilmercurio o timerosal y del metilmercurio.

Tabla 1. Características de etilmercurio y metilmercurio

	ETILMERCURIO	METILMERCURIO
Vida media	3,7- 7 días	20-70 días. Lipofilia
Biodisponibilidad y distribución	Higado, bazo, riñón, piel, sistema nervioso central. En pelo y glóbulos rojos su concentración es 10 veces superior a la plasmática (5%)	Atraviesa la placenta. Acumulación 5% plasma, 10% sistema nervioso central. En pelo y glóbulos rojos su concentración es 20 veces la plasmática
Neurotoxicidad	Se requieren concentraciones de 1.000-2.000 mcg/L	Se requieren concentraciones de 200 mcg/L para producir toxicidad.
Fuente	Conservante en vacunas	Pescado (atún) y alimentos de mar, amalgamas dentales, silos, fumigación campos, termómetros, electrodomésticos, etc.

Los datos disponibles han demostrado la neurotoxicidad del metilmercurio debido a su lipofilia, vida media larga (20 -70 días) y su acumulación predominante en sistema nervioso central¹³. Su comparación con el etilmercurio ha sido el fundamento teórico para sugerir la asociación causal de este compuesto con ciertos los trastornos neurológicos, llevando a múltiples estudios que intentaron demostrar la evidencia científica de esta asociación^{14 15}. Sin embargo, el timerosal está compuesto por **etilmercurio**, el cual a diferencia del metilmercurio, tiene vida media corta y no hay evidencia científica que avale asociación alguna con la neurotoxicidad. Por el contrario, Pichichero et al, han demostrado en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, la falta de acumulación del etilmercurio en recién nacidos prematuros de bajo peso con seguimiento a 2 y 6 meses. Debido a su vida media corta de 3,5 - 7 días con la consiguiente falta de acumulación después de la administración de diversas vacunas (según esquema de calendario nacional de vacunación), así como el alto requerimiento de concentraciones de este compuesto para generar neurotoxicidad, es improbable el efecto deletéreo en el sistema nervioso central, como lo es para el metilmercurio¹⁶. El único efecto adverso demostrado es la reacción de hipersensibilidad local.

Asimismo, los estudios llevados a cabo por el Centro de Control y Prevención de Infecciones (CDC) no han podido demostrar asociación entre el timerosal contenido en las vacunas y los trastornos neurológicos dentro del espectro del autismo como se evidencia en las publicaciones realizadas en el año 2009 por Cambridge M.A et al^{17 18}.

Concomitantemente un estudio realizado por Price et al ha descartado la asociación entre trastornos asociados al autismo y la exposición al timerosal prenatal y en edades tempranas¹⁹.

Uso de vacunas con timerosal en embarazadas

La farmacodinamia y farmacocinética de timerosal, es decir, su vida media corta, la ausencia de efecto acumulativo con dosis sucesivas y el requerimiento de altas concentraciones para afectar al sistema nervioso central; unido a la experiencia con el uso de la vacuna contra difteria-tétanos en la gestante durante décadas, avalan el uso de vacunas con trazas de este compuesto en las embarazadas con el fin de brindar protección al binomio madre-hijo frente a diversas patologías.

Postura Internacional respecto al uso de timerosal en vacunas

El Comité de Revisión de la Seguridad en Inmunizaciones del Instituto de Medicina (IOM) en el año 2004, en base a los datos provenientes de los Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido y Suecia, rechazó enfáticamente la relación entre timerosal y autismo²⁰. Coincidiendo con lo anterior, durante los últimos años la evidencia científica^{21,22} ha demostrado la falta de asociación causal de vacunas y autismo. Aún más, disminuyendo el contenido de timerosal en las vacunas, se han observado incremento en la prevalencia de autismo y trastornos neurocognitivos en distintos países (Canadá, Estados Unidos, Reino Unido y Dinamarca, entre otros)^{23,24}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considerando que el beneficio demostrado de las vacunas superaba el riesgo potencial de toxicidad no demostrada del timerosal utilizado como conservante, recomienda continuar con su uso hasta que la evidencia científica demuestre lo contrario²⁵.

En la XX° reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA) realizada en octubre del año 2012²⁶, se recomendó continuar con el uso de las vacunas que contienen etilmercurio (timerosal) siguiendo los esquemas actuales de vacunación para niños y retomando la recomendación del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE por sus siglas en inglés) de la OMS que reconoció que **las vacunas que contienen timerosal son seguras y que el reemplazo de este compuesto por un conservante alternativo podría afectar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas**²⁷.

Al no existir evidencia científica que avale el cambio por otro conservante, otras sociedades científicas, entre ellas la Academia Americana de Pediatría y la Agencia Europea para la evaluación del Medicamento (EMA), han adoptado la misma postura que el Grupo de Expertos de la OMS.

En junio del año 2012, el Comité Global Asesor en Seguridad de las Vacunas (Global Advisory Committee on Vaccine Safety- GACVS), realizó una revisión de 28 publicaciones que se referían por un lado, a detectar los niveles en sangre del mercurio en el corto y largo plazo post administración de las vacunas y por otro, a examinar la relación entre la administración de vacunas con timerosal y la presentación de eventos adversos^{28 29}. De estos estudios, los que presentaron diseños epidemiológicos más sólidos no identificaron ninguna asociación con alteraciones del desarrollo neurológico y los que evaluaban los vínculos entre dosis de timerosal recibida, niveles en sangre - cerebro y toxicidad, demostraron que la dosis acumulativa de vacunas no alcanzaría niveles tóxicos. Ejemplo de ello son los estudios dirigidos por Pichichero et al., mencionados previamente, en los que se realizaron mediciones de niveles de etilmercurio en prematuros prevacunación, a las 72 horas y los 30 días post-vacunación, respectivamente. Un segundo estudio relevó los mismos resultados en niños recién nacidos a término, con medición prevacunación, a los 2 y 6 meses post vacunación, respectivamente. Ambos estudios demostraron una vida media corta del etilmercurio de 3,7 días, sin presentar efecto acumulativo. Esta diferencia con el metilmercurio avala la **recomendación de no homologar las guías de uso del metilmercurio por vía oral en adultos con el etilmercurio que forma parte del timerosal en la vacunación infantil.**

Recientemente, en el año 2013, la Comisión de Infectología Chilena (SOCHINF) publicó un Documento de posición después de la invitación que le hiciera la Comisión de Salud del Senado con el objeto de conocer su opinión respecto del proyecto de ley, en segundo trámite constitucional, que elimina las vacunas multidosis con timerosal o compuestos organomercúricos. Este documento complementa la Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología difundido en el año 2007³².

Impacto en salud pública

Si se prohibiera el uso del mercurio en todos los productos y procesos habría que sustituir el preservante de las vacunas y producir vacunas en frascos monodosis y sin preservantes. A la fecha, no existe consenso para el uso de un preservante alternativo. Si fuera reemplazado, se necesitaría cumplir con todos los requisitos de las autoridades regulatorias para su sustitución, lo que demandaría tiempo y un alto costo. Por otra parte, el uso en viales monodosis tendría implicancias en la cadena de frío, almacenamiento y disposición final, incrementando altamente los costos operativos de los programas de inmunización.

Es fundamental contar con políticas de salud pública claras, basadas en evidencia científica, dada la gran cantidad de información sin fundamento científico accesible a través de los medios de comunicación masiva. Se debe tener en consideración que la vacunación es una de las principales herramientas con las que se cuenta en la actualidad para combatir las enfermedades inmunoprevenibles, por lo que los aspectos de seguridad deben ser una prioridad para los programas de inmunizaciones.

Recomendaciones de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas y de la Comisión Nacional de Inmunizaciones respecto al uso del timerosal en las vacunas

Por todo lo expuesto, las recomendaciones de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas y de la Comisión Nacional de Inmunizaciones, basadas en la evidencia científica que demuestra que el balance riesgo-beneficio es positivo a favor de Timerosal y la posición de la OMS, son

- Continuar con el uso de vacunas que contienen etilmercurio (Timerosal), siguiendo los esquemas actuales de vacunación.**
- Continuar los esquemas de vacunación en embarazadas, con todas las vacunas disponibles aún cuando contengan trazas de etilmercurio, por el perfil de seguridad demostrado y la experiencia de décadas de uso de vacunas que lo contienen.**
- Contraindicar el uso de vacunas con timerosal si se registró un episodio previo de anafilaxia atribuida al timerosal.**

ANEXO I (CONTENIDO TIMEROSAL VACUNAS CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN)

Vacuna	Marca	Laboratorio	Timerosal por dosis
Polio oral	Polioral	Novartis	No
Polio parenteral	Imovax polio	Sanofi Pasteur	No
BCG	BCG Biol	Instituto biológico argentino	No
Doble adultos (difteria y tétanos)	Imovax dT	Sanofi Pasteur	Si
	Doble "Biol"	Instituto biológico argentino	0.05 mg.
Tétanos	Tetavax	Aventis Pasteur r	0.05 mg como máximo
	Antitetánica "Biol"	Instituto biológico argentino	0.05 mg
	Tetanol	Novartis	No
Triple celular DPT (difteria, tétanos, tos convulsa)	Triple "Biol"	Instituto biológico argentino	0.05 mg
Triple Adultos dTpa	Bustrix	Glaxo	No
	Adacel	Sanofi Pasteur	0,33 mg
Cuádruple (DTPa + haemophilus tipo b)	Actacel	Aventis Pasteur	No
Tetravalente acelular (DTPa+IPV)	Tetraxim	Sanofi Pasteur	No
Quintuple (cuádruple+antipolio inactivada)	Pentaxim	Sanofi Pasteur	No
Quintuple (cuádruple+ hepatitis B)	Heberpenta	Instituto Finlay	0,037mg
Séxtuple (Cuádruple+antipolio inactivada+ hepatitis B)	Infanrix-hexa	Glaxo	No
Haemophilus influenzae tipo B	Act-HIB	Sanofi Pasteur	No
Meningococica	Menjugate	Novartis	No
	Neisvac C	Baxter	No
	VA Mengoc BC	CAIF	0,01%
	Menveo ACW135Y	Novartis	No
	Menactra ACW135Y	Sanofi Pasteur	No

Neumococica	Prevenar 13 (conjugada)	Wyeth (Pfizer)	No
	Pneumo 23	Sanofi Pasteur	No
	Pneumovax 23	MSD	No
	Synflorix (conjugada decavalente)	Glaxo	No
Triple viral	MMR II	MSD	No
	Trimovax	Sanofi Pasteur	No
Doble viral	Doble viral	Serum Institute of Indian	No
Varicela	Biken	Aventis Pasteur	No
	Varilrix	Glaxo	No
Hepatitis A	Havrix (infantil y adultos)	Glaxo	No
	Avaxim (pediátrica y adultos)	Sanofi Pasteur	No
	Vaqta	MSD	No
	Virohep A	Novartis	No
Hepatitis A+B	Twinrix (pediátrica y adultos)	Glaxo	No
Hepatitis B	HB Vax Pro	MSD	No
	Engerix B	Glaxo	No
	Hepativax	Sanofi Pasteur	0,01%
	Heber Biovac HB	CAIF	0,025mg
	Begrivac	Novartis	No
	Influvac	Raffo	No

Influenza	Nilgrip	Instituto Biológico Argentino	No
	Vaxigrip	Sanofi Pasteur	No
	Istivac adultos/junior	Sanofi Pasteur	No
	Fluvirin	Novartis	< 1 mcg
	Fluad	Novartis	No
	Agrippal	Novartis	No
	Evagrip	Novartis	No
	Istivac ID	Novartis	No
Fiebre amarilla	Stamaril	Aventis Pasteur	No

Fiebre tifoidea	Typhim vi	Aventis Pasteur	No
Rotavirus	Rotarix	Glaxo	No
	Rotateq	MSD	No
HPV	Gardasil	MSD	No
	Cervarix	Glaxo	No
leptospirosis	Vax-SPIRAL	CAIF	0,05 mg
Rabia	Verorab	Aventis Pasteur	No
Gammaglobulinas	Partogamma 1250 UI /1650 UI	Baxter	No
	Partoben	Purissimus	No
	Gammatet-T 250UI / 500UI	Gador	0,1mg /0,2mg
	Tetabulin S/D	Baxter	No

Referencias bibliográficas

- ¹ Muñoz M A, Abarca V K, Jiménez de la J J, Luchsinger F V, O'Ryan G M, Ripoll M E, Valenzuela B MT, Vergara F R. **Safety of thimerosal containing vaccines. Statement of the Consultive Committee of Immunizations on behalf of the Chilean Infectious Diseases Society.** Rev Chil Infectol. 2007;24(5):372-6
- ² United Nations Environmental Program. **Global Mercury Assessment 2013.** Disponible en: <http://www.unep.org/PDF/PressReleases/GlobalMercuryAssessment2013.pdf>.
- ³ Clarkson T.W. **The Three Modern Faces of Mercury.** Environ Health Perspect 2002;110(suppl 1):11–23.
- ⁴ Muñoz M A, Abarca V K, Jiménez de la J J, Luchsinger F V, O'Ryan G M, Ripoll M E, Valenzuela B MT, Vergara F R. **Safety of thimerosal containing vaccines. Statement of the Consultive Committee of Immunizations on behalf of the Chilean Infectious Diseases Society.** Rev Chil Infectol. 2007;24(5):372-6
- ⁵ Calvo Arellano M. **Posición de la Sociedad Chilena de Infectología.** Disponible en: <http://www.sochipe.cl/aporta.php/noticias/mostrar-noticia/las-vacunas-salvan-vidas-y-no-causan-autismo/>
- ⁶ 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: 1737-4
- ⁷ Harada M. **Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution.** Crit Rev Toxicol 1995;25:1-24
- ⁸ Bakir F, Damlugi SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, Al-Rawi NY, Tikriti S, Dahir HI, Clarkson TW, Smith JC, Doherty RA. **Methylmercury poisoning in Iraq.** Science 1973;181:230-241.
- ⁹ Wakefield A.J, Murch S.H, Anthony A, et al. **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.** THE LANCET, February 28, 1998; Vol 351: 637-641
- ¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: **Thimerosal in Vaccines: A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service.** MMWR Morb Mort Wkly Rep 1999;48:563-565
- ¹¹ U.S. Food and Drug Administration. **Thimerosal in Vaccines.** Disponible en: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm096228.htm>
- ¹² Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Alonso MM, Fernández Mentaberri mW, Sareba G, Clarkson T, Gotelli M, Yan L, Treanor J. **Mercury Levels in Premature and Low Birth Weight Newborns after Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines.** J Pediatr 2009 ;155(4):495–499.
- ¹³ Hurley AM, Tradous M, Miller ES. **Thimerosal-Containing Vaccines and Autism: A Review of Recent Epidemiologic Studies.** J Pediatr Pharmacol Ther 2010;15:173–181
- ¹⁴ Cambridge MA et al. **Infant Environmental exposure to thimerosal and neuropsychological outcomes at age of 7 to 10 years old. Technical Report. Vol I.** Prepared for Immunization Safety Office Centers for Disease Control and Prevention. Abt Associates Inc. 2007

-
- ¹⁵ Cambridge MA, et al. **Infant Environmental exposure to thimerosal and neuropsychological outcomes at age of 7 to 10 years old. Technical Report. Vol II.** Prepared for Immunization Safety Office Centers for Disease Control and Prevention. Abt Associates Inc. 2007 COMPLETAR AUTORES (MÍNIMO 5 ANTES DE ET AL)
- ¹⁶ Pichichero, ME, Gentile A, Giglio N, Umido V, Clarkson T, Cernichiare E, Sareba G, Gotelle C, Gotelli M, Yan L, Treanor J. **Mercury Levels in Newborns and Infants After Receipt of Thimerosal-Containing Vaccines.** Pediatrics 2008;121(2):e208-14
- ¹⁷ Cambridge MA. et al. **Thimerosal and Autism. Technical Report. Vol I.** Prepared for Immunization Safety Office Centers for Disease Control and Prevention. Abt Associates Inc. 2009 COMPLETAR AUTORES (MÍNIMO 5 ANTES DE ET AL).
- ¹⁸ Cambridge MA et al. **Thimerosal and Autism. Technical Report. Vol II.** Prepared for Immunization Safety Office Centers for Disease Control and Prevention. Abt Associates Inc. 2009 COMPLETAR AUTORES (MÍNIMO 5 ANTES DE ET AL)
- ¹⁹ Price, C.S, Thompson. W, Goodson. B, Weintraub, E.S, et al. **Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal from Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism.** Pediatrics; 2010. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2010/09/13/peds.2010-0309>
- ²⁰ - 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. Disponible en: <http://www.immunizationinfo.org/issues/iom-reports/iom-report-vaccines-and-autism>
- ²¹ Gross, L. **A Broken Trust: Lessons from the Vaccine–Autism Wars.** PLoS Biol 2009;7(5):e1000114. doi:10.1371/journal.pbio.1000114
- ²² Dórea, J.G. **Low-Dose Mercury Exposure in Early Life: Relevance of Thimerosal to Fetuses, Newborns and Infants.** Curr Med Chem 2013;20:4060-4069
- ²³ Andrews N, Miller E, Grant A, et al. **Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in t he United Kingdom does not support a causal association.** Pediatrics 2004;114:584- 591
- ²⁴ Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. **Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunization.** Pediatrics 2006;118:e139-e150.
- ²⁵ Knezevic I, Griffiths E, Reigel F, Dobbelaer R. **Meeting Report. Thimerosal in vaccines: A regulatory perspective.** World Health Organization, Geneva, 15-16 April 2002. Disponible en: www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/thiomersal/Thiomersal_WHO_Consult%2015_16_April2002.pdf y www.aapsonline.org/vaccines/whothimerosal.pdf
- ²⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2012–13 Influenza Season.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61(32):613-618

²⁷ Global advisory Committee on Vaccine Safety, June 2005. **Thiomersal**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;28 (80): 241–248

²⁸ Global advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012. **Thiomersal in vaccines**. MMWR Morb Mortal Wkly 2012 (30); 87: 277–288

²⁹ Global advisory Committee on Vaccine Safety, June 2002. **Safety of thiomersal-containing vaccines**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002,47(77): 389–40