

Los casos de personas o animales que han fallecido con un cuadro neurológico y sintomatología compatible por infección del virus de la rabia sólo es posible confirmarlos mediante el empleo de técnicas de laboratorio, éstas permiten identificar la presencia de partículas virales en el tejido encefálico (cerebro, cerebelo y médula) para posteriormente aislarlos e identificar la variante antigénica y el reservorio al cual corresponde el ciclo de transmisión.

La técnica de identificación de la variante antigénica se realiza mediante el empleo de un panel de ocho anticuerpos monoclonales y permite atribuir la variante antigénica responsable de los casos o brotes de rabia así como el reservorio de donde proviene.

Durante el mes de enero el laboratorio de Referencia Nacional de Zoonosis Virales del Centro Nacional de Salud Pública – INS ha diagnosticado mediante inmunofluorescencia directa (IFD) cinco casos de rabia humana procedente del departamento de Madre de Dios, Provincia, Tambopata, Distrito Inambari, y un caso de rabia en un animal silvestre conocido comúnmente como “chosna” (*Potos flavus*) procedente del distrito de las piedras, (Figura 1) todas estas

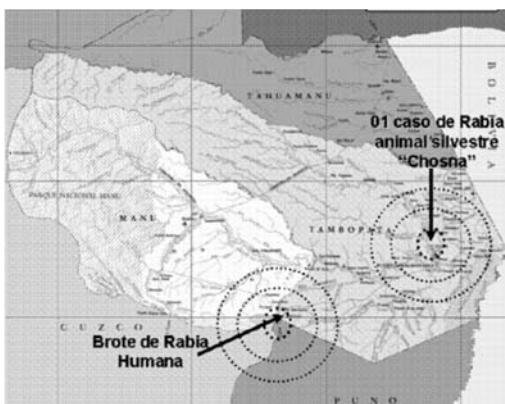


Figura 1. Ubicación del caso de rabia silvestre en una Chosna (*potus flavus*) en Madre de Dios

muestras fueron inoculadas en ratones albinos para ser aisladas y además confirmar el diagnóstico por IFD.

Los aislamientos de las muestras procedentes de Madre de Dios y la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) que emplea anticuerpos monoclonales ha permitido determinar que el virus de la rabia responsable del brote ocurrido en la provincia de Inambari corresponde a la variante antigénica 5 que tiene como reservorio al murciélago vampiro; Sin embargo, el aislamiento del virus rábico en un animal silvestre “chosna” procedente del distrito de las Piedras corresponde a la variante antigénica 3, la cual también tiene como reservorio al murciélago vampiro.

Estos resultados confirman que en este departamento en la actualidad vienen circulando dos variantes antigénicas del virus de la rabia, la variante antigénica 5 que está circunscrito al área geográfica que comprende los departamentos de Madre de Dios, Cuzco y Puno, mientras la variante antigénica 3 se encuentra circunscrito hasta el momento solo al distrito de las Piedras.

NO SE HA DEMOSTRADO ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DEL TIMEROSAL EN LAS VACUNAS Y EL AUTISMO

César Cabezas Sánchez ^a

El timerosal es un compuesto orgánico que contiene etilmercurio, el cual ha sido usado como preservante de algunas vacunas, sobre todo en la presentación de multidosis desde los años 30. El etilmercurio es diferente del metilmercurio, este último sí se conoce que es neurotóxico; sin embargo, el metabolismo del etilmercurio es diferente del metilmercurio¹. En realidad se quiso inferir que la toxicidad del metilmercurio era similar al etilmercurio presente en el timerosal.

En el año 2001, el informe del Comité de Seguridad de las Inmunizaciones de Estados Unidos

^a Instituto Nacional de Salud. Lima - Perú.

de Norte América concluyó que las evidencias eran insuficientes para aceptar o rechazar la relación causal entre timerosal y los desórdenes neurológicos del desarrollo y que se requería de más investigaciones para definir esta posible asociación². Estos estudios se han realizado en los últimos años, algunos de los cuales citamos a continuación:

Basados en los datos del registro civil danés, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, de niños nacidos entre los años 1991 al 1996, reuniéndose casi 500 000 niños, y a partir de registros psiquiátricos se identificaron 440 casos de autismo y 787 casos de desórdenes del espectro autístico³. Hasta julio de 1992 en Dinamarca se había estado usando vacunas anti pertusis con timerosal como preservante, luego de esa fecha dicha vacuna no contiene timerosal, por lo tanto, se tiene una cohorte de niños expuestos a timerosal y una cohorte de niños no expuestos a timerosal. Después de realizar una serie de ajustes para edad, calendario de inmunización, sexo, peso al nacer, apgar a los cinco minutos y otras variables, el riesgo relativo entre los vacunados expuestos con pertusis con timerosal y la misma vacuna pertusis sin timerosal, los autores concluyen que los resultados no soportan una relación causal entre niños vacunados con vacunas que contienen timerosal y el desarrollo de desórdenes del espectro autístico³.

Un estudio, también publicado por el grupo danés, utiliza el número de niños de dos a diez años de edad con el diagnóstico de autismo en un periodo que va desde 1971 al 2000, en este intervalo se registró más de 900 niños con este desorden y se relaciona con el periodo en que se usa vacunas con timerosal en Dinamarca (antes de julio de 1992) y el periodo posterior en que ya no se usa timerosal en las vacunas de dicho país. De acuerdo con los resultados se puede observar que en el periodo en el cual se usaba las vacunas que contenían timerosal, la frecuencia de casos se mantenía relativamente estable y cuando se retira el timerosal de las vacunas en el año 92 comienza en todos los

grupos etarios ha incrementarse el diagnóstico de los casos de autismo. Los autores concluyen que la discontinuación de las vacunas conteniendo timerosal en Dinamarca en 1992 fue seguida por un incremento en la incidencia de autismo, por tanto, los datos ecológicos no soportan la correlación entre vacunas conteniendo timerosal y la evidencia de autismo⁴. Es decir, ya no hay timerosal en las vacunas, sin embargo, el número de casos se sigue incrementando.

Otro estudio de tipo cohorte prospectivo⁵ realizado al sur de Londres (en Avon), en el cual se pudieron seguir a más de 14 000 niños, desde los seis a 91 meses de edad, estimándose la cantidad de timerosal recibida con relación a las vacunas de tres, cuatro y seis meses de edad y se comparó con mediciones de nivel cognitivo y del desarrollo conductual en ese periodo de seguimiento, empleando un modelo de análisis multivariado, el OR sin ajustes, sugirió un beneficio el recibir la vacuna que contenía timerosal en diferentes momentos del seguimiento, por ejemplo, había menos hiperactividad y problemas de conducta a los 47 meses de edad con la exposición a los tres meses, menos problemas del desarrollo motor a los 30 meses y exposición a los seis meses y otras relaciones similares.

Cuando hacen ajustes citan hasta 69 estimaciones, sólo en una de ellas después de hacer ajustes para diferentes variables (peso al nacer, gestación, sexo, educación materna, paridad y otras) que supuestamente tengan que ver también con autismo, se encontró un resultado en la dirección de la hipótesis. Los autores de este estudio de cohorte prospectiva finalizan diciendo: *Nosotros no encontramos evidencia convincente que la exposición temprana a este derivado del mercurio timerosal, tenga un efecto deletéreo en un desorden neurológico o psicológico persistente.*

Una revisión y análisis de la bibliografía existente sobre este tema concluye: *Los estudios no demuestran una asociación entre vacunas*

que contienen timerosal y desórdenes del espectro autístico⁶. En julio de 2006 el *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* de la OMS concluyó que no hay evidencias de toxicidad en infantes, niños o adultos expuestos a timerosal (conteniendo etilmercurio) en vacunas⁷.

Una publicación aparecida en una revista nacional, hace una revisión que menciona en su contenido varios factores de riesgo para la contaminación por mercurio entre las que menciona a las vacunas que contienen timerosal, sin embargo, no muestra evidencias de ningún estudio nacional, ni discute los estudios que muestran que no hay asociación con autismo⁸.

Cuando se busca determinar la causalidad entre una determinada exposición (aplicación de un tipo de vacuna o una vacuna con timerosal) y un resultado o efecto (autismo o un desorden del espectro autístico) no es suficiente cumplir con una asociación puramente estadística, sino fundamentalmente cumplir con los criterios de causalidad:

- RELACION TEMPORAL ¿Procede la causa al efecto?
- VEROSIMILITUD ¿Es compatible la asociación con nuestros conocimientos? (mecanismo de acción, pruebas obtenidas en experimentos animales)
- COHERENCIA ¿Otros estudios han obtenido resultados similares?
- INTENSIDAD ¿Cuál es la intensidad de la asociación entre la causa y el efecto? (riesgo relativo)

Si consideramos estos criterios y los aplicamos a los diferentes tipos de estudios relacionados con vacunas y autismo realizados, podemos observar que:

En cuanto a la relación temporal, la exposición debe preceder al efecto, en este sentido los estudios de tipo cohorte buscan cumplir este criterio, en razón a que en dichos estudios se parten de la exposición (vacunados o no vacunados) y

se buscan en el tiempo el efecto (autismo); en este sentido, los diferentes estudios de cohortes rechazan la asociación causal.

El criterio de verosimilitud, es decir es posible que de acuerdo con los conocimientos actuales se pueda explicar el efecto observado, en realidad se ha querido "trasladar" la toxicidad del metilmercurio al etilmercurio (timerosal) basándose en el conocimiento de la toxicidad neurológica del metilmercurio, sin embargo, se conoce que la biodisponibilidad del etilmercurio es diferente, así mismo, en la actualidad la etiología del autismo esta más relacionada con bases genéticas que del lado tóxico, por tanto tampoco se cumpliría este criterio.

Los diferentes estudios citados y realizados en diferentes lugares del mundo, coinciden en no encontrar asociación entre vacunación y autismo, por ende, no se cumple el criterio de coherencia. En lo relativo a la intensidad de la asociación entre la causa o factor de exposición (vacuna) y el efecto (autismo) se ha observado que tanto los riesgos relativos o su medición equivalente (OR) no muestran asociación, por ello tampoco se cumple este criterio de la intensidad de la asociación.

En uno de los estudios, se midió si con el mayor número de vacunas con timerosal (número de dosis de vacunas pertusis) la asociación debería hacerse más evidente, lo cual tampoco pudo observarse, no cumpliéndose con el criterio de relación dosis-respuesta.

El estudio ecológico de Dinamarca, en el cual se observa que al suspender la exposición (timerosal en las vacunas) no desaparece el efecto (autismo), todo lo contrario la frecuencia de autismo se incrementa, de lo cual se deduce que la exposición del timerosal en las vacunas no tiene nada que ver en el autismo, debe haber otras razones que permitan explicar este incremento de casos de autismo, que no se debería al timerosal, y en este sentido tampoco se cumple el criterio de reversibilidad.

Finalmente, respecto al criterio del tipo de diseño de estudios e interpretaciones de datos, los diferentes estudios: serie de casos, estudio ecológico, estudio caso control, cohortes retrospectivas y cohortes prospectivas, llevan a la misma conclusión: no existe asociación entre vacunación contra sarampión y autismo, ni existe asociación entre las vacunas con timerosal y autismo.

Como conclusión diremos a la luz de las evidencias previas y actuales que no existe una relación causal entre un tipo de vacunas si éstas contienen timerosal y el desarrollo de autismo o un desorden del espectro autístico.

Referencias bibliográficas

1. **Pichichero M, Cernichiari E, Lopreiato J, et al.** Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360: 1737-41.
2. **CDC.** The safety review of thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders conducted by the Institute of Medicine. 2004.
3. **Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al.** Association Between Thimerosal – containing Vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290: 1763-66.
4. **Madsen K, Lauritsen M, Pedersen C, et al.** Thimerosal and occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population – based data. *Pediatrics* 2003; 112: 604-6.
5. **Heron J, Golding and ALSPAC Study team.** Thimerosal 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.
6. **Parker, S, Schwartz B, Todd J, et al.** Thimerosal containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793-804.
7. **WHO.** http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html
8. **Maya L, Luna F.** El timerosal y las enfermedades del neurodesarrollo infantil. *An Fac Med. Lima* 2006; 67(3): 255-74.

Otras Referencias bibliográficas relacionadas

- a **Pan American Health Organization.** Update on Thimerosal and Autism. *EPI Newsletter* 2005; 27(5): 4.
- b **Institute of Medicine (IOM).** Immunization Safety. Available at: <http://www.iom.edu/focuson.asp?id=4189>.
- c **WashingtonDC:** The National Academy of Sciences, 2005. Viewed Sep 30, 2005.
- d **Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)** [http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/en/Global Advisory Committee on Vaccine Safety \(GACVS\)](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/en/Global%20Advisory%20Committee%20on%20Vaccine%20Safety%20(GACVS)).
- e **Statement on Thimerosal.** Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html. World Health Organization (WHO): August, 2003.
- f **Weekly Epidemiological Record.** Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11– 12 June 2003. 8 August 2003; 78(32): 277-84.
- g **Weekly Epidemiological Record.** Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 9–10 June 2005. 15 July 2005; 80(28): 241-48.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS MONOGÉNICAS Y MULTIFACTORIALES

Antonio Cruz Cubas^a

En el lenguaje de la genética, es corriente distinguir –según sus causas- dos grandes grupos de patologías hereditarias: las “monogénicas” y las “multifactoriales”¹.

Las enfermedades monogénicas son provocadas por mutacion(es) génica(s) necesaria(s) y suficiente(s)

Son producidas por alteraciones (mutaciones) en la secuencia de un gen único –conocido o no- portado por cualquiera de los 22 pares de cromosomas homólogos y un par heterólogo (XX o XY) existentes en *Homo sapiens*. Estos accidentes cromosómicos (o lo que es lo mismo, a nivel del genotipo de la persona) se traducen indefectiblemente como una manifestación

^a Fundación Jean Dausset, París, Francia.