

“Los efectos del mercurio sobre la salud humana y el medio ambiente” y una consideración especial a la vulnerabilidad en la fase temprana de la vida

“Impact of mercury on human health and the environment” and special consideration to vulnerability in early life

En un reciente artículo publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría*, de Gaioli et al.,¹ sobre “Los efectos del mercurio sobre la salud humana y el medio ambiente”, los autores correctamente enfatizan los daños irreversibles al sistema nervioso central (especialmente en las etapas más vulnerables de la vida), y al mismo tiempo llaman la atención sobre su uso en centros médicos. Con relación a la exposición al mercurio durante “la fase de la vida más vulnerable” –los fetos, recién nacidos y niños–, y respecto de productos “médicos”, habría que extender el análisis a las vacunas que contienen timerosal (VCT), compuesto utilizado como conservante en frascos de dosis múltiples. El timerosal se degrada en etilmercurio (Hg es el 49,6% en peso de la molécula de timerosal) y fue retirado de las vacunas para niños en los países desarrollados. Con la excepción de Chile, todos los países de América latina utilizan VCT. Por lo tanto, es importante llamar la atención sobre las vulnerabilidades específicas de los fetos, recién nacidos y niños frente a la exposición a etilmercurio (etHg).

Estudios experimentales (*in vitro* e *in vivo*) mostraron que el timerosal en las concentraciones halladas en las vacunas puede afectar a las células cerebrales y a las respuestas neurológicas.² Recientemente, los estudios en animales (monos, hámsters y dos cepas de ratas) mostraron cambios del comportamiento neurológico después de dosis de timerosal equivalentes a las recibidas en los calendarios de vacunación en los niños pequeños. Los monos expuestos a la vacuna contra la hepatitis B con timerosal mostraron un retraso en la respuesta de los tres reflejos de supervivencia: el de búsqueda, el de deglución y el de succión, cuando se los comparó con los animales no expuestos. También en ratas, tratadas con dosis de timerosal equivalentes a las del calendario de vacunación, se informó un umbral de dolor significativamente elevado, en relación al uso de un plato caliente que puso a prueba el tiempo latente transcurrido entre lamer la pata y saltar.² A pesar de que ningún estudio en animales ha modelado neonatos prematuros o recién nacidos de bajo peso para el tiempo gestacional, la exposición al timerosal durante el embarazo afecta las reacciones serotoninérgicas y monoaminérgicas³ de las neuronas de rata⁴ y la expresión genética en ratas macho.⁵

Los primeros estudios en gran escala en niños (entre 2003 y 2009) realizados en EE.UU., Reino Unido e Italia, que midieron el desarrollo neurológico –aparte de los trastornos generalizados del desarrollo (autismo)– no muestran resultados consistentes. Sin embargo, no son satisfactorios para negar una asociación entre la toxicidad de la VCT y las complicaciones del comportamiento neurológico. Estos estudios se pueden resumir del siguiente modo: “a) hay una ambigüedad en algunos estudios que informan resultados del desarrollo neurológico que parecen depender de variables confusas; b) el riesgo de neurotoxicidad debido a dosis bajas de timerosal es plausible, al menos para los niños susceptibles; c) se necesita llevar a cabo estos estudios en países menos desarrollados que todavía utilizan VCT en las madres embarazadas, recién nacidos y niños de corta edad”.⁶ Desde entonces, los estudios que abordan VCT y resultados neurológicos aparecieron en los EE.UU., Brasil, Polonia y Corea.

El riesgo de asociación entre la exposición al timerosal y de tics fue significativo en los niños de los EE.UU.⁷ En Brasil, se evaluó a los 6, 36 y 60 meses una cohorte de niños nacidos de madres con un relativo aumento del consumo de pescado con Hg (visto en cabello-Hg) y se verificó un conjunto de efectos en el desarrollo neurológico. Cuando se examinan estos datos mediante análisis de regresión se muestra que las demoras en el desarrollo a los 6 meses se asociaron significativamente con la medida anterior de exposición a Hg (cabello-Hg y VCT).⁸ Al comparar niños alimentados con leche materna de madres expuestas a diferentes consumos de pescado con Hg, los puntajes más altos de desarrollo neurológico se asociaron negativamente con la exposición adicional a VCT a los 6 meses de edad.⁹ En Polonia, una cohorte de niños pequeños mostró que la exposición a VCT al nacer (vacuna anti-hepatitis B) y durante el primer año se asociaba significativamente con el índice de desarrollo mental (IDM) al año de edad.¹⁰ También, una interacción débil pero significativa se observó entre los registros de vacunación y el IDM en niños coreanos.¹¹

En muchos países se ha encontrado que los niños son más susceptibles que los adultos a reaccionar a la “prueba del parche” de alergia al

timerosal y al contacto con timerosal debido a la exposición a VCT. En efecto, la "prueba del parche" para timerosal positiva muestra un patrón que ha cambiado con el uso (o suspensión) de VCT en los niños. En los países que eliminaron el timerosal de las vacunas, como Austria, Dinamarca, Polonia, Grecia y los EE.UU., se observó una disminución en las reacciones a "la prueba del parche" de timerosal.¹² Ninguno de estos efectos pueden compararse con los óbitos evitados por vacunas (incluida las VCT en los países pobres), pero debido a la reciente evidencia científica de los posible efectos adversos del etHg en niños vulnerables, en América latina debe tenerse en cuenta la protección de nuestros niños con los protocolos aprobados para las vacunas libres de timerosal. ■

Dr. José G. Dórea

Departamento de Nutrición,
Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad de Brasilia, Brasil.
dorea@rudah.com.br

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.372>

- Gaioli M, Amoedo D, González D. Impacto del mercurio sobre la salud humana y el ambiente. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):259-64.
- Dórea JG. Integrating experimental (in vitro and in vivo) neurotoxicity studies of low-dose thimerosal relevant to vaccines. *Neurochem Res* 2011;36(6):927-38.
- Ida-Eto M, Oyabu A, Ohkawara T, Tashiro Y, et al. Embryonic exposure to thimerosal, an organomercury compound, causes abnormal early development of serotonergic neurons. *Neurosci Lett* 2011;505:61-4.
- Ida-Eto M, Oyabu A, Ohkawara T, Tashiro Y, et al. Prenatal exposure to organomercury, thimerosal, persistently impairs the serotonergic and dopaminergic systems in the rat brain: Implications for association with developmental disorders. *Brain Dev* 2012 May 31 [Epub ahead of print].
- Khan A, Sulkowski ZL, Chen T, Zavacki AM, Sajdel-Sulkowska EM. Sex-dependent changes in cerebellar thyroid hormone-dependent gene expression following perinatal exposure to thimerosal in rats. *J Physiol Pharmacol* 2012;63:277-83.
- Dórea JG. Making sense of epidemiological studies of young children exposed to thimerosal in vaccines. *Clin Chim Acta* 2010;411:1580-6.
- Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, Mink JW, Thompson WW. Thimerosal exposure in early life and neuropsychological outcomes 7-10 years later. *J Pediatr Psychol* 2012;37:106-18.
- Marques RC, Dórea JG, Bernardi JV, Bastos WR, Malm O. Prenatal and postnatal mercury exposure, breastfeeding and neurodevelopment during the first 5 years. *Cogn Behav Neurol* 2009;22(2):134-41.
- Dórea JG, Marques RC, Isejima C. Neurodevelopment of Amazonian infants: antenatal and postnatal exposure to methyl- and ethylmercury. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:132876.
- Mrozek-Budzyn D, Majewskal R, Kieltyka A, Augustyniak M, et al. The influence of neonatal exposure to Thimerosal containing vaccines on infants development in the first years of life. *Ped Res* 2011a;70:338-40.
- Lee BE, Ha EH. 2011. Response to commentary "Co-exposure and confounders during neurodevelopment: We need them in the bigger picture of secondhand smoke exposure during pregnancy". *Environ Res* 2012;112:235.
- Dórea JG. Concern regarding early exposure to thiomersal and mercury poisoning: comment on the article by Bensefa-Colas et al. *Rev Med Interne* 2012;33:115-6.

La difícil tarea de tratar el asma

The difficult task of treating asthma

El asma continúa siendo un dilema sin resolver, tanto a nivel local como mundial. A pesar de los avances científico-tecnológicos, todavía conocemos muy poco sobre la enfermedad, su historia natural, relación entre los desencadenantes y la magnitud de la respuesta, y, en muchos casos, los motivos por los cuales los pacientes reaccionan de forma distinta al mismo tratamiento. De hecho, cada vez se describen más fenotipos diferentes, de acuerdo a la edad de comienzo, la época del año en que presentan exacerbaciones, la respuesta a fármacos β_2 agonistas, asociación con comorbilidades, niveles de IgE, eosinofilia o neutrofilia, etc. Lötval y cols., ya proponen hablar de "endotipos de asma", calificándolos como "subtipos de una condición definida por distintos mecanismos fisiopatológicos".¹

Recientemente, expertos de la OMS definieron el asma grave como "asma no controlado que puede implicar riesgo de frecuentes y graves exacerbaciones, incluso con riesgo fatal, o reacciones adversas a la medicación utilizada con morbilidad crónica que incluye afectación de la función pulmonar o reducción del desarrollo pulmonar".² A su vez, dentro de esta definición describen tres posibilidades diferentes: asma grave por tratamiento inadecuado, sea por fallas en su diagnóstico e indicación de tratamiento médico o porque no es posible el acceso a la medicación necesaria por parte del paciente o su familia; asma grave difícil de tratar, que aparentemente no responde al tratamiento, pero que cuando el manejo se optimiza, detectando y controlando comorbilidades, se obtiene el con-

trol adecuado de la enfermedad; y asma grave resistente al tratamiento, que solo puede controlarse con el máximo grado de terapia para el asma con un riesgo inaceptable de efectos adversos. Esta última es también denominada "asma refractaria al tratamiento" o "asma corticorresistente".

Pero a pesar de todas estas observaciones, existen situaciones que no se han modificado con el paso del tiempo. Todavía se refieren aproximadamente trescientos millones de personas de todas las edades que sufren de asma y se describen 250 000 muertes prematuras debido al asma por año a nivel mundial.³

El estudio AIRLA, traducido como "la Encuesta de Percepción y Realidad del Asma en América Latina", realizado en el año 2004, determinó que el 5-15% de los pacientes estudiados con asma en América Latina sufría síntomas graves, el 23% debía ser hospitalizado, el 52% atendido en salas de emergencias.⁴

Otro dilema podría ser a qué llamamos un control adecuado. Idealmente, el tratamiento busca llegar a un estado de ausencia de síntomas con la menor dosis, continua o intermitente, del medicamento que presente los menores efectos colaterales. Esto es fácilmente alcanzable en la mayoría de los pacientes con asma leve, pero los pacientes con mayor gravedad suelen encontrarse mal controlados. En un estudio de Szeffler y cols., el 77% de los niños enrolados no tenía un control adecuado de su enfermedad al momento del ingreso, y con solo seguir un tratamiento según las guías estándar ese número se redujo al 30%.⁵

El impacto que produce la morbilidad crónica del asma es alto y costoso. Es sabido que la mayor parte de esta morbilidad es prevenible, simplemente con la utilización de medicación adecuada. Sin embargo, para aquellos que no tienen acceso a los sistemas de salud o a los fármacos necesarios para el tratamiento, que son la mayoría de los pacientes no respondedores, la morbilidad y los costos de la enfermedad aumentan en forma exponencial. Los costos de la enfermedad se pueden dividir en directos e indirectos. Los costos directos incluyen medicamentos, honorarios médicos y utilización de los servicios de salud, como consultas a servicios de emergencia e internaciones. Los costos indirectos contienen la afectación individual, familiar y social, como la productividad laboral y el consumo de ingresos familiares para tratamiento de la enfermedad; todo ello sin incluir la afectación en la calidad de vida. Maximiliano Gómez demostró cómo la simple intervención de un especialista en el tratamiento de la enfermedad, los reduce drásticamente, pues indudablemente, de todos los mencionados, los costos de los medicamentos para prevenir exacerbaciones, son lo más baratos.⁶

En el presente número de *Archivos Argentinos de Pediatría*, la Dra. Giubergia y cols., demuestran una vez más que el control adecuado y el acceso a la medicación reducen drásticamente las exacerbaciones asmáticas. Evalúan el impacto de un Programa de Atención de Niños con Asma Grave a través de un estudio longitudinal, en el que enrolan una población de pacientes asmáticos que cumple con los criterios para quedar dentro de la categoría de graves. El programa incluye el control continuo, la administración gratuita de los medicamentos y sesiones educativas a cargo de un equipo interdisciplinario de profesionales, con un tiempo de seguimiento prolongado. Sin embargo, esta reducción en el número de exacerbaciones se observó solo en el 77% de los pacientes, mientras que en 22% no se modificó. Dado que la población de los pacientes admitidos era en algunos casos muy grave y se llegó a incluir pacientes traqueostomizados, es posible que el tamaño de la muestra no tenga un poder suficiente para diferenciar cuáles de estos pacientes pertenecerían al grupo de asma grave por tratamiento inadecuado y cuáles al llamado asma grave refractaria al tratamiento.

Para finalizar, rescato la opinión que expresan al final del trabajo. Que se trata de un modelo de atención factible en un hospital público, que requiere pocos recursos humanos y económicos para su implementación, que indudablemente incidirá positivamente en la calidad de vida de los niños y en la reducción de tratamientos intensivos para las exacerbaciones, internaciones y el gasto sanitario; lo cual ratifica una vez más que "prevenir es mejor que curar". ■

Dr. Santiago M. Vidaurreta
Médico Pediatra Neumólogo.
Hospital Universitario CEMIC

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.373>

1. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-khaled N, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
3. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin All Clin Immunol* 2011;11:115-21.
4. Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, et al. Asthma control in Latin America: The asthma insights and reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública* 2005;17: 191-7.
5. Szeffler SJ, Gergen PJ, Mitchell H, Morgan W. Achieving asthma control in the inner city: do the National Institutes of Health Asthma Guidelines really work? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):521-6.
6. Gómez M. Epidemiología del asma en Argentina. *Arch Aler Immunol Clin* 2006;37(2):63-70.