

Autismo y vacunas: ¿punto final?

Josep Artigas-Pallarés

Introducción. Entre las múltiples teorías etiológicas del autismo ha alcanzado gran resonancia popular la implicación de la vacuna triple vírica como causa de autismo. La conexión entre vacunas y autismo se sustenta en dos teorías. Por una parte, se atribuye a la fracción antisarampionosa de la vacuna el desarrollo de una enteropatía malabsortiva que facilitaría la absorción de neuropéptidos tóxicos, cuyo efecto en el cerebro favorecería la aparición del autismo. La otra teoría involucra al timerosal (combinación de etilmercurio y tiosalicilato) utilizado como preservativo en algunas vacunas, entre ellas la triple vírica. Los datos en favor de estas hipótesis han generado una gran alarma social, especialmente en ciertos entornos proclives a la aceptación de hipótesis y terapias ‘alternativas’.

Desarrollo y conclusiones. Este artículo analiza los datos sobre los cuales se sustenta la implicación de la vacuna triple vírica en el autismo. Por otra parte, pone en evidencia la debilidad de los argumentos antivacuna, así como la contundente réplica, basada en trabajos experimentales y epidemiológicos, que se ha generado tras la dramática alarma social. De modo paralelo al debate científico ha existido un debate jurídico, consecuencia de las más de 5.000 demandas legales generadas en Estados Unidos, cuyas peticiones de compensación económica superaban en conjunto los dos billones de dólares. El fallo del tribunal, ejemplarizado en el caso concreto de la niña Michelle Cedillo, dictaminaba el 12 de febrero de 2009 que el peso global de la evidencia era abrumadoramente contrario a las teorías planteadas por los demandantes.

Palabras clave. Autismo. Mercurio. MMR. Timerosal. Vacunas.

Unidad de Neuropediatría;
Hospital de Sabadell.
Centre Mèdic Psyncron.
Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia:
Dr. Josep Artigas Pallarés.
Apdo. Correos 379.
E-08200 Sabadell (Barcelona)

E-mail:
7280jap@comb.es.

Aceptado tras revisión externa:
18.01.10.

Cómo citar este artículo:
Artigas-Pallarés J. Autismo y vacunas: ¿punto final? Rev Neurol 2010; 50 (Supl 3): S91-9.

© 2010 Revista de Neurología

El autismo fue descrito por Leo Kanner en 1943 [1]. A partir de su identificación, no ha cesado la búsqueda de las causas que se ocultan tras este intrigante y dramático trastorno que afecta el desarrollo de las capacidades más específicas de la especie humana: el lenguaje y la interacción social. La enorme trascendencia social del autismo y la elevada prevalencia, uno de cada 160 niños, explica que haya alcanzado una amplia resonancia, más allá de los ámbitos científicos, al acaparar espacio en los medios de comunicación.

Desde los albores del conocimiento del autismo fluyen constantemente en las páginas de las revistas médicas teorías respecto a la etiología y a modelos de intervención. En ocasiones, ciertos planteamientos ideológicos en ambos aspectos han generado posturas radicales, incluso viscerales, debido a la enorme contaminación emocional implicada en el autismo. Es comprensible, desde esta percepción, que el autismo esté muy presente en páginas de periódicos, programas de televisión y páginas de internet. En estos momentos, 26 de octubre de 2009, Google detecta 15.700.000 para búsqueda de ‘autism’. Esta cifra supera la hallada para problemas mucho más frecuentes, como el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (13.500.000 citas para ‘ADHD’) y la dislexia (3.660.000 citas para ‘dyslexia’). En un terre-

no más específico, la búsqueda de ‘autism + vaccines’ aporta 1.380.000 referencias.

Para explicar el autismo se han propuesto prácticamente todas las alternativas que pudiéramos imaginar. La teoría que en un inicio alcanzó mayor popularidad, médica y ciudadana, y que todavía perdura en algunos medios, fue la desarrollada por Bruno Bettelheim, sustentada en la repercusión en las primeras edades de lo que se denominó ‘madre frigorífica’ (*‘refrigerator mother’*). La idea de Bettelheim surgió tras su experiencia en los campos nazis de Dachau y Buchenwald durante 11 meses. Tales teorías alcanzaron gran difusión después la publicación del libro *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self* [2]. La interpretación más radical de las teorías de Bettelheim sostiene que la madre rechaza la existencia de su hijo. A ello se puede añadir la presencia de padres fríos, ausentes o de carácter débil. Aunque Kanner siempre ha sostenido el carácter innato del autismo, posteriormente a las descripciones iniciales se adhirió parcialmente a la teoría de la madre frigorífica, aceptando que éste podía ser un factor coadyuvante [3].

Paralelamente a las ‘teorías psicológicas’, han ido surgiendo ‘teorías biológicas’, que intentan explicar el autismo por un desarreglo cerebral determinado por motivos diversos. Si bien existe una cierta una-

nimidad en la aceptación de la base genética del autismo, surgen multitud de conjeturas que proponen una 'causalidad externa' añadida al factor genético, basada en mecanismos epigenéticos más o menos explicitados. Según la orientación teórica, el factor externo adquiere mayor o menor relevancia; incluso en algunos casos se propone como factor exclusivo (lo cual en ocasiones es incuestionable, como, por ejemplo, en la infección intrauterina por el virus de la rubéola [4]). En otros casos, la causalidad exclusiva por un factor específico resulta más dudosa. Las causas –o factores– no genéticos del autismo se han relacionado con problemas de: inmunidad [5], malnutrición y carencias vitamínicas [6], alergias alimentarias [7], intolerancia al gluten [8], problemas intestinales malabsortivos [9], disfunción tiroidea [10], problemas perinatales [11,12], infecciones maternas durante el embarazo [13,14], padre o madre de edad avanzada [15], uso de anti-piréticos [16], aislamiento [17], disfunción vestibular [18], privación sensorial [19], intoxicación por plomo [20], intoxicación por mercurio [21], zurdía [22], uso de fármacos durante el embarazo [23], teléfonos móviles y radiaciones electromagnéticas ambientales [24], y epilepsia [25]. Pero, por encima de todas ellas, la propuesta que ha alcanzado mayor resonancia popular en la última década es la implicación de la vacuna triple vírica (MMR). La responsabilidad de la vacuna MMR se ha centrado en la fracción del sarampión. Esta teoría se complementa con implicación de las alergias alimentarias al gluten y la caseína, los problemas malabsortivos intestinales y el efecto tóxico del mercurio.

Vacuna antisarampionosa y enfermedad de Crohn

Relación entre vacuna antisarampionosa y enfermedad de Crohn

El punto de partida sobre la implicación de la vacuna antisarampionosa en el autismo fueron los estudios de Wakefield en la enfermedad de Crohn. En el año 1993, apareció un trabajo de dicho autor donde se comunicaba el hallazgo por microscopía electrónica de partículas similares a paramixovirus e inclusiones nucleocapsulares en células gigantes y endotelio de zonas de inflamación vascular de tejidos intestinales en pacientes con la enfermedad de Crohn. El examen por hibridación *in situ* o inmunohistoquímica mostró, en la mayoría de pacientes, 25 en total, resultados positivos para el virus del sarampión. En el grupo control de 22 pacientes con tuberculosis intes-

tinal no se detectó reacción inflamatoria que pudiera relacionarse con el virus del sarampión. La conclusión del trabajo fue que el virus del sarampión podía ocasionar una vasculitis granulomatosa persistente responsable de la enfermedad de Crohn [26].

Dos años después, apareció un nuevo trabajo donde se valoró el impacto de la vacuna antisarampionosa en la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, enfermedades con una etiología común. Mediante un estudio comparativo entre niños vacunados y no vacunados, se determinó que el riesgo relativo de desarrollar tales enfermedades estaba significativamente relacionado con el hecho de haber recibido la vacuna. El factor de riesgo, atribuible a la vacuna, estaría determinado por la exposición precoz al virus del sarampión [27]. Mediante otra técnica inmunológica más sofisticada, también con microscopía electrónica, se compararon muestras intestinales de pacientes con enfermedad de Crohn con muestras de cerebro de un paciente con la panencefalitis esclerosante subaguda (encefalitis lenta relacionada con el sarampión). Los resultados apuntaron en la misma dirección de los estudios anteriores [28].

¿Es responsable la vacuna antisarampionosa de la enfermedad de Crohn?

Rápidamente aparecieron abrumadoras pruebas que contradecían rotundamente los hallazgos de Wakefield [29,30]. Tal fue la contundencia de las críticas, que el propio Wakefield se retractó un año más tarde de su último estudio favorable sobre la implicación del sarampión en la enfermedad de Crohn, mediante un artículo donde ponía él mismo en evidencia la ausencia de indicios de infección en las muestras de sangre o tejido intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [31]. Tras este artículo, Wakefield afirmaba pomposamente que el hecho de haber publicado datos a favor de una teoría y haberse retractado ante la evidencia de estudios posteriores era una prueba de integridad [32].

A partir de tal constatación, era de esperar que esta cuestión quedara relegada al olvido.

Vacuna antisarampionosa y autismo

Hiperplasia nodular linfoide y colitis inespecífica

Poco tiempo después de haberse descartado la relación entre la vacuna del sarampión y las enfermedades inflamatorias intestinales, apareció en *Lancet* un nuevo artículo de Wakefield que conmocionó el mundo científico y generó una enorme polémica que

pronto desbordó el entorno médico [33]. Se estudió una muestra de 12 niños entre 3 y 10 años, procedentes de una consulta de gastroenterología pediátrica, adonde acudían por diarrea crónica y dolor abdominal. Todos ellos tenían una historia de desarrollo normal, seguida de una regresión con pérdida de habilidades cognitivas, incluido el lenguaje. El inicio del deterioro conductual y cognitivo estaba asociado cronológicamente, en opinión de los padres, a la administración de la vacuna MMR en ocho, al sarampión en uno y a otitis media en otro. Se les practicó a todos ellos una ileocolonoscopia con extracción de muestra biopsica, resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y punción lumbar. El diagnóstico neurocognitivo fue autismo en nueve de ellos, psicosis desintegrativa en uno y probable encefalitis posvacunal en dos. Todos los niños mostraron hiperplasia nodular linfoide en el intestino. La conclusión fue que podía existir una relación entre factores ambientales –muy especialmente por la administración de la vacuna MMR o por la enfermedad del sarampión– y el autismo, mediado por un problema malabsortivo intestinal.

El razonamiento que vinculaba el autismo a la inflamación intestinal se sustentaba en una teórica absorción excesiva de neuropéptidos tóxicos con acción opiácea que podían alterar las funciones cerebrales en un estadio precoz del desarrollo [34,35]. A estas propuestas se añade la posible implicación de la intolerancia al gluten y la caseína como factores relacionados también con problemas malabsortivos [36]. Adicionalmente, se implicaba la conjetura respecto a la transformación de ciertas proteínas, presentes en el gluten y la caseína, en moléculas con acción opiácea [37]. Por tanto, los alimentos con contenido de trigo y productos lácteos (pizzas, helados, bollería, yogures, bocadillos, etc.) tendrían un efecto nocivo *per se*; y, en mayor medida, si existía un problema intestinal malabsortivo.

Los estudios de O'Leary, patólogo irlandés, dieron soporte a las teorías que involucraban la vacuna del sarampión con el autismo, tras haber identificado en una serie de pacientes, remitidos por Wakefield, con trastorno del neurodesarrollo e hiperplasia nodular linfoide, el virus del sarampión en el intestino [38].

Acción tóxica del mercurio

En otra línea paralela se ha vinculado la vacuna MMR al autismo a causa del contenido en mercurio de las vacunas que contenían timerosal como preservativo. El timerosal es el producto resultante de la combinación de etilmercurio y tiosalicilato.

Los motivos de alarma sobre el contenido de mercurio en las vacunas aparecieron a partir de 1999, cuando la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense sugirió que los niños podrían haber recibido una dosis de hasta 187,5 µg de mercurio a partir del timerosal contenido en las vacunas. La preocupación partía de las intoxicaciones por pescado ocurridas años antes en Minamata. Por otro lado, las recomendaciones vigentes hacían referencia al metilmercurio, pero no había ninguna recomendación para el etilmercurio. Por tanto, la decisión partía de una extrapolación que no tuvo en cuenta que el etilmercurio es mucho menos peligroso, pues se elimina más rápidamente del organismo. La decisión, adoptada en 1999, de retirar el timerosal no surgió, por lo tanto, de ningún estudio o evidencia científica, sino que se sustentó en el argumento del 'principio de precaución'. Vistas las consecuencias, ahora se puede juzgar que no fue muy afortunada la forma como se dio a conocer la decisión: 'los niveles de timerosal no son perjudiciales para los niños, pero la reducción de estos niveles hará las vacunas todavía más seguras', afirmó Neal Halsey, miembro del comité de vacunas, tras haber presionado para tomar la decisión [32].

La implicación del mercurio en el autismo se planteó a partir de un artículo en la revista *Medical Hypotheses*, donde Redwood y Bernad analizaban los síntomas del autismo y hallaban una semejanza con los síntomas de la intoxicación por mercurio (trastorno del movimiento, alteración del lenguaje y alteraciones psiquiátricas) [21]. Ambas autoras tenían en común el hecho de tener un hijo autista. Posiblemente, el citado artículo hubiera pasado desapercibido para la comunidad médica, dada la poca resonancia de la revista donde se publicó y la discutible solidez científica del razonamiento, a no ser por el hecho de haber despertado gran interés en algunos medios de comunicación [39].

Adicionalmente a los argumentos teóricos, pronto aparecieron argumentos epidemiológicos.

Geier y Geier publicaron en 2003 sus primeras sospechas sobre la relación entre el timerosal y los trastornos del neurodesarrollo, basadas en una revisión estadística de los efectos adversos a las vacunas recogidos en la base de datos oficial referida a este aspecto. Los resultados del estudio pusieron en evidencia que la incidencia de autismo, trastornos del lenguaje y retraso mental era significativamente más alta tras la administración de vacunas que contenían timerosal que tras la vacunación con vacunas libres de timerosal [40]. Por el contrario, otros efectos adversos, como las convulsiones, fallecimiento y gastroenteritis, no estaban relaciona-

dos con el contenido de timerosal en las vacunas. Con ello parecía demostrarse una relación entre el timerosal y los trastornos del neurodesarrollo [41].

¿Cuál es el riesgo real de la vacuna antisarampionosa?

Validez de los estudios y argumentos

Si bien el trabajo de Wakefield parecía demostrar una clara causalidad entre vacuna, sarampión y problema malabsortivo, pronto se desvanecieron las sospechas, por lo menos en la mayor parte del mundo científico. De hecho, los trabajos de Wakefield han sido considerados fraudulentos, con pruebas abrumadoras al respecto, salidas a la luz a partir de un trabajo de investigación llevado a cabo por Brian Deer, periodista del *Sunday Times*. Toda la información sobre este tortuoso asunto, plagado de sobornos, transgresiones éticas, falsificación de datos e intereses ocultos, está minuciosamente recogida en la página de dicho autor [42]. Las gravísimas acusaciones de Deer le ocasionaron tres querellas que no sólo fueron rechazadas por los jueces, sino que concluyeron que Wakefield debía indemnizar a Deer por las costas de los procesos. Irónicamente, la indemnización pagada por Wakefield contribuye al mantenimiento de la página web donde se detallan todos los escabrosos detalles del asunto. Dos días antes de la aparición en la prensa de la investigación de Deer, la revista *Lancet* cualificó el trabajo de Wakefield como desastrosamente deficiente. Poco tiempo después, 10 de los 12 coautores se retractaron de las conclusiones expresadas en el artículo [43]. Finalmente, el General Medical Council abrió proceso disciplinario por mala conducta profesional contra Wakefield, que concluyó con la prohibición del ejercicio profesional en el Reino Unido.

Los trabajos de O'Leary, usando sus mismas técnicas, intentaron ser replicados por otros autores, sin que en ningún caso se confirmara el hallazgo del virus del sarampión en el intestino de pacientes autistas [44-46]. Por otro lado, el laboratorio de O'Leary fue investigado por una comisión independiente mediante la sumisión de muestras codificadas, algunas de las cuales contenían virus del sarampión. Tras el fallo en la identificación de las muestras positivas al virus, se concluyó que los resultados obtenidos en el laboratorio de O'Leary no reunían credibilidad [47]. Finalmente, el propio O'Leary acabó negando la causalidad entre vacuna y autismo con enteropatía.

El timerosal es un derivado del mercurio de muy baja toxicidad y con gran poder antiséptico. La baja

o nula toxicidad del timerosal se puso en evidencia tras su utilización como sustancia para el tratamiento de la meningitis durante una fuerte epidemia ocurrida en Indiana en 1929, época previa al descubrimiento de los antibióticos. Si bien el timerosal no funcionó como método curativo de las meningitis, quedó clara su inocuidad en dosis de dos millones de microgramos, dosis 10.000 veces superior a la que contenían las vacunas [32]. El doctor Brent —especialista en toxicología médica, considerado una de las máximas autoridades mundiales en este campo— afirmaba como perito en el juicio Cedillo (véase más adelante): 'ningún otro metal mejor que el mercurio muestra la diversidad de los posibles efectos tóxicos derivados de la forma de presentación del metal'.

¿Existía algún sesgo en los estudios de Geier y Geier? Aunque a primera vista pudiera parecer que los resultados apuntaban claramente hacia una relación entre timerosal y autismo, una valoración crítica del método empleado permitió desvelar importantes sesgos derivados de la fuente de recogida de la información. El *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), fuente de información del estudio de Geier y Geier, es una institución administrativa, a disposición de todos los ciudadanos americanos, donde se puede notificar cualquier acontecimiento que se suponga pueda estar relacionado con alguna vacuna. Al poco tiempo de la publicación de Geier y Geier, los epidemiólogos Goodman y Nordin demostraron que los datos del VAERS estaban claramente sesgados por la intención de poner una querrela judicial por daños [48]. No dejaba de ser sorprendente, tal como reflejaba el artículo, que el 75% de los casos de autismo, supuestamente atribuibles a la vacuna entre los años 1990 y 2001, coincidían cronológicamente con la publicación del artículo de Wakefield en *Lancet* [49]. Del mismo modo, dos tercios de los casos notificados de autismo lo fueron después de haberse anunciado la retirada del timerosal de las vacunas [50].

En un estudio llevado a cabo en 2007, se reclutaron 1.047 niños de edades entre 7 y 10 años. En todos ellos se valoraron 42 variables neuropsicológicas mediante test estandarizados. Las variables analizadas incluían los siguientes aspectos: habla, lenguaje, memoria verbal, rendimiento escolar, coordinación motora fina, habilidad visuoespacial, atención, función ejecutiva, regulación de la conducta y capacidad de inteligencia general. Además, se incluyeron valoraciones de hiperactividad, atención, función ejecutiva, tics y tartamudeo mediante cuestionarios y/o entrevistas con padres y maestros. Por otro lado, se valoró el grado de exposición al mercurio que habían recibido durante el período prenatal, durante el primer mes de vida y durante

los siete primeros meses. Después de tan exhaustivo estudio, se concluyó que no se podía detectar relación alguna entre la exposición al timerosal y el desarrollo neurocognitivo [51].

En el caso de que el timerosal estuviera implicado en el autismo, obviamente debería ser en los casos de autismo en los cuales exista una regresión; es decir, cuando por lo menos pueda existir alguna sospecha de que la sintomatología aparece o empeora después de la exposición al timerosal. A partir de este razonamiento, Meilleur y Fombonne compararon autistas con regresión con autistas sin regresión, llegando a la conclusión de que la regresión no estaba relacionada con la exposición o no al timerosal [52].

Llama mucho la atención que en la presente década se hayan disparado preocupantes alarmas sobre la posible toxicidad de las insignificantes trazas de mercurio incorporadas durante un tiempo a algunas vacunas. En la primera la mitad del siglo xx, el mercurio era el producto de elección para tratar infestaciones de gusanos y para tratar el dolor de la dentición en lactantes. El uso de estos compuestos fue asociado con una enfermedad, llamada acrodinia, cuyos síntomas eran: fobia, anorexia, erupción cutánea y color rosado de manos y pies, con descamación y dolor. Esta enfermedad causó 103 muertes en Inglaterra y Gales en 1947; sin embargo, no se describieron en los supervivientes trastornos conductuales sugestivos de autismo [53].

En los años cincuenta, en la ciudad japonesa de Minamata, y en Niigata, en los años sesenta, hubo epidemias de intoxicación con metilmercurio como resultado de la descarga de basuras industriales en aguas costeras y del consumo de pescado contaminado. La exposición prenatal producía bajo peso en el nacimiento, microcefalia, retraso del desarrollo, parálisis cerebral, sordera, ceguera y convulsiones, pero no autismo [54].

En un análisis crítico del artículo original de Redwood y Bernad [21], donde dichas autoras comparaban los síntomas de la intoxicación por mercurio con el autismo, Nelson puso en evidencia que las semejanzas son remotas si se contempla el cuadro clínico de ambos trastornos con un cierto rigor. En realidad, muy poco tienen que ver las manifestaciones motoras, visuales, lingüísticas, sensoriales y psiquiátricas del autismo con las propias de la intoxicación por mercurio, pues todas ellas son visiblemente distintas [55].

Caso de existir alguna implicación entre la vacuna MMR, con o sin timerosal, y el autismo, la medida más radical para controlar este riesgo sería dejar de administrar la vacuna. Evidentemente, dicha medida debería tomar en consideración los riesgos al-

ternativos. Aunque no se ha llevado ningún estudio expreso en este sentido, cuyas justificaciones éticas serían, por otro lado, muy cuestionables, existen diversas experiencias ecológicas que pueden aportar datos contundentes.

En Dinamarca se dejó de utilizar la vacuna con timerosal en 1990. Si el timerosal tuviera alguna implicación con el autismo, se debería esperar que la incidencia disminuyera en la medida que los niños recibían la vacuna libre de mercurio. Sin embargo, no sólo no disminuyó el autismo, sino que siguió aumentando en la misma proporción que lo venía haciendo, y siguiendo la misma tendencia observada en otros países [56].

En California se llevó a cabo un estudio similar, valorando la incidencia de autismo desde 1995 hasta 2007. A partir del año 2001 se había empezado a reducir la administración de vacunas con timerosal, y a partir de 2004 se habían eliminado por completo. A pesar de ello, los casos de autismo se fueron incrementando año tras año, y no se observó ningún declive en los últimos años [57].

Más radical resulta todavía la experiencia de Japón, donde sólo se utilizó la vacuna MMR durante el período comprendido entre 1989 y 1993. La comparación de incidencia de autismo durante los períodos de inmunización y no inmunización no detectó ninguna diferencia [58].

Tampoco se observaron diferencias, en cuanto a la tasa de niños vacunados, mediante la comparación de 1.294 niños diagnosticados de autismo con un grupo control de 4.460. Curiosamente, la tasa de vacunados fue mayor en los controles que en los autistas (82,1% por 78,1%), aunque la diferencia no fue significativa. Tampoco la edad en la cual habían recibido la vacuna los autistas y los controles difería [59]. El conjunto de resultados expuestos quedan muy bien resumidos con la frase que da título a una revisión sobre este tema, llevada a cabo por Fombonne: 'El timerosal desaparece, pero el autismo permanece' [60].

Pero no sólo los estudios epidemiológicos dan soporte a la rotunda afirmación de Fombonne, sino que recientemente la doctora Irva Hertz-Picciotto, directora del Centro de Medio Ambiente y Salud del MIND Institute de la Universidad de California, quizás el centro mundial más prestigioso en el estudio del autismo, e independiente de organismos oficiales, ha llevado a cabo un estudio que ha permitido comparar en muestras grandes el contenido de mercurio en niños autistas y niños no autistas. En este estudio se reclutaron 452 niños de edades comprendidas entre 2 y 5 años. Se dividieron en tres grupos: 249 niños cuyo diagnóstico era autismo/trastorno del espectro autista, 60 niños no autistas

con retraso en el desarrollo (por ejemplo, síndrome de Down) y 143 niños con desarrollo normal. Se obtuvieron muestras de sangre de los niños, en tanto que las madres completaron un extenso cuestionario que recogía la información detallada sobre cualquier posible exposición al mercurio (vacunas con timerosal, amalgamas, consumo de pescado, uso de productos de uso personal que pudieran contener mercurio, como productos para quitar la cera de los oídos y espráis nasales). Los resultados sorprendieron inicialmente, pues los niños autistas tenían menos mercurio que los no autistas; sin embargo, se pudo apreciar que los autistas consumían menos pescado. Una vez ajustados los resultados tomando en consideración esta variable, las cifras de mercurio no eran distintas entre los grupos. Pero no sólo no se apreciaron diferencias, sino que las tasas de mercurio en el grupo de estudio eran prácticamente las mismas que las del promedio de la población nacional. También se pudo determinar que los niños con amalgamas que eran bruxistas o consumían chicle tenían niveles más altos de mercurio; sin embargo, en este grupo no había más autistas que en los no que no tenían amalgamas [61].

Al margen de las conclusiones y especulaciones que se puedan derivar de este estudio, lo que parece evidente es que unos niveles altos de mercurio, no ya en el cabello –prueba poco fiable–, sino en sangre, y en un laboratorio que ofrece todas las garantías, no se pueden considerar un marcador de una relación causal entre el mercurio y el autismo. Ni tampoco una historia de exposición al mercurio puede darse como una prueba que sea un indicio de dicha relación causal.

La doctora Hertz-Picciotto afirmaba tras completar su estudio: ‘Precisamente porque el autismo es complejo, con grandes diferencias en cuanto a la presentación y gravedad, es muy probable que sus causas sean igualmente complejas. Es hora de abandonar la idea de que una causa principal va a emerger como responsable del autismo. La evidencia hasta la fecha sugiere que, sin tomar en consideración tanto la susceptibilidad genética como los factores ambientales, la historia será incompleta. Sin embargo, pocos estudios toman en consideración este tipo de abordaje multicausal’ [62].

¿Punto final?

Lamentando las consecuencias derivadas de la retirada del timerosal, la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* afirmaba en un editorial [63]: ‘La idea de que el timerosal causó el autis-

mo ha dado lugar al desarrollo de una industria casera de charlatanes que ofrecen falsas esperanzas, en parte en forma de agentes quelantes de mercurio. En agosto de 2005, un niño autista de 5 años falleció de una arritmia causada por la inyección del agente quelante EDTA. A pesar de que la noción de que el timerosal causa el autismo ya ha sido descartada por bastantes excelentes estudios epidemiológicos, alrededor de 10.000 niños autistas en Estados Unidos reciben quelantes de mercurio cada año.’

Paralelamente al debate científico, ha existido un debate judicial de gran magnitud. En Estados Unidos, entre los años 1999 y 2007 se habían recogido alrededor de 5.000 demandas de compensación de daños por la atribución del autismo a las vacunas. El total de las compensaciones económicas solicitadas se estima que ascendía a 2,5 billones de dólares [64]. Las demandas se basaron en tres posibles teorías: la vacuna MMR es responsable del autismo, el timerosal puede causar autismo, y la combinación de la vacuna y el timerosal son la causa del autismo. Puesto que la hipótesis más potente en contra de las vacunas debería ser obviamente la tercera, pues engloba las dos primeras, la corte federal decidió, como primer paso para dar vía libre a todas las demandas, tratar de demostrar dicha causalidad. Los demandantes eligieron como prueba ejemplar el caso de Michelle Cedillo, una chica autista de 12 años. Basándose en este caso, se aportaron sobre la cuestión las opiniones de quienes las partes litigantes consideraron como los expertos más cualificados. No se juzgaba el caso de Michelle Cedillo de modo aislado, sino que este proceso representaba el núcleo del llamado *Omnibus Autism Proceeding*, que agrupaba las casi 5.000 familias demandantes [65]. Se tomaron en consideración 23 informes médicos, se analizaron minuciosamente 658 artículos de revistas médicas y durante tres semanas se escucharon los testimonios de 17 testigos, considerados los mejores expertos por una u otra de las partes.

Después de reunir, analizar y ponderar prácticamente toda la información relevante, el juez George Hastings dictaminó el 12 de febrero de 2009 que el peso global de la evidencia era abrumadoramente contrario a las teorías planteadas por los demandantes. Añadía: ‘encuentro extremadamente improbable que cualquiera de los trastornos de Michelle pudiera estar en algún modo relacionado con la vacuna MMR o cualquier otra vacunación.’

El juicio Cedillo se puede considerar el análisis más exhaustivo, minucioso y completo llevado a cabo hasta el presente. No representa sólo una jurisprudencia jurídica, sino un serio análisis científico sobre la cuestión. Parecería que a partir de la

aplastante evidencia científica y el vasto debate jurídico se debería dar por concluida la controversia. Sin embargo, la polémica sigue, pues cuando los argumentos están tan contaminados por las emociones, resulta muy difícil hallar un equilibrio.

Posturas de las agencias internacionales

Institute of Medicine (IOM)

El IOM es el órgano asesor sobre cuestiones médicas de los Estados Unidos. Dispone de un departamento dedicado especialmente a los posibles riesgos y demás aspectos relacionados con las vacunas, el Immunization Safety Review Committee. Este comité ha revisado en diversas ocasiones la implicación del timerosal en la etiología del autismo, mediante la consulta de prácticamente la totalidad de material publicado y no publicado sobre aspectos epidemiológicos y sobre aspectos biológicos. Reiteradamente, ha concluido que no existe evidencia alguna respecto a la relación causal entre timerosal y autismo [66,67].

Organización Mundial de la Salud (OMS)

La preocupación por el riesgo teórico de exposición al mercurio contenido en las vacunas surgió en 1999, tras constatar la Environmental Protection Agency que, durante el primer semestre, la aplicación del calendario vacunal de los lactantes podría exceder el umbral establecido para el metilmercurio. Como medida preventiva, ante la duda y la falta de datos sobre la inocuidad, se recomendó cauteladamente la eliminación progresiva del timerosal contenido en las vacunas. A partir de esta recomendación, en el año 2000, la OMS, a través del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS), evaluó la seguridad de tales vacunas y sigue evaluando toda la información que se genera al respecto. En todo momento ha mantenido la conclusión de que no hay evidencia de toxicidad en lactantes, niños o adultos expuestos al timerosal contenido en las vacunas. Puesto que no hay pruebas de toxicidad directa del timerosal contenido en vacunas para lactantes, niños y adultos, el GACVS acepta el uso de timerosal [68].

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)

En la última reunión de la EMA en 2004 realizada al respecto, ésta reconoce que los temores iniciales basados en la suposición de que el etilmercurio po-

día tener una toxicidad similar al metilmercurio no se pueden sostener en vista de los datos aparecidos. Por tanto, recomienda cautela en extrapolar los datos derivados del metilmercurio al etilmercurio. Por ello, concluye [69]:

- Los datos epidemiológicos no muestran relación entre la exposición al timerosal y el autismo o trastornos de neurodesarrollo.
- Las vacunas con contenido en timerosal son eficaces y sus potenciales riesgos, si es que hay alguno, se ven ampliamente superados por los beneficios.
- Durante la fabricación de las vacunas, en algunos procesos puede ser necesario el uso de mercurio inorgánico, por lo que puede haber un contenido residual de mercurio en el producto final.
- En línea con el objetivo global de reducir el mercurio, se debe promover la producción de vacunas sin timerosal, o con el menor contenido posible.
- Cuando se requiere un preservativo, como ocurre en las multidosis, el timerosal se puede tomar en consideración.
- Las solicitudes de nuevas vacunas que contienen timerosal se evaluarán caso a caso, considerando su eficacia y necesidades sanitarias.
- El riesgo de sensibilización al timerosal (reacciones locales de hipersensibilidad retardada, urticarias y exantemas) [70], al igual que otros preservativos, debe figurar en el prospecto.

Food and Drug Administration (FDA)

La FDA es el organismo público estadounidense que informa sobre los efectos secundarios sobre cualquier fármaco. La postura reiterada de la FDA es que tras la revisión de los datos sobre la relación entre el timerosal de las vacunas y el autismo no existe una evidencia convincente acerca de la posible implicación. La FDA informa de que en los casos notificados de administración accidental de altas dosis del timerosal o etilmercurio sólo se han podido evidenciar efectos tóxicos a partir de dosis 100 o 1.000 veces superiores a las contenidas en las vacunas [71,72].

Conclusiones

- El autismo es un trastorno de base genética en el que es muy probable que estén implicados múltiples factores epigenéticos ambientales. Sin embargo, se requieren más estudios para dilucidar cuáles y en qué medida.
- No existe evidencia científica de que la vacuna antisarampionosa esté implicada en la fisiopatología del autismo.

- No existe evidencia científica respecto a efecto tóxico de timerosal en la cantidad contenida en el conjunto de vacunas recomendadas en el calendario vacunal.
- No existe evidencia científica de que la toxicidad del mercurio, incluso en altas dosis, tenga relación con el autismo.
- Los síntomas de la intoxicación por mercurio son esencialmente distintos de los del autismo.
- Existe una extensa y sólida evidencia epidemiológica respecto a la ausencia de relación entre las tasas de vacunación con timerosal y la prevalencia de autismo en la población.
- Hay una sólida evidencia de que los autistas tienen los mismos niveles de mercurio que los no autistas.
- Reiteradamente, las agencias internacionales (EMEA, OMS, IOM y FDA), valedoras de la salud de los ciudadanos, regulan y mantienen la autorización del uso del timerosal.

Bibliografía

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-50.
2. Bettelheim B. *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. New York: Free Press; 1967.
3. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics in early childhood autism. *Am J Orthopsychiatry* 1949; 19: 416-26.
4. Chess SJ. Autism in children with congenital rubella. *Autism Child Schizophr* 1971; 1: 33-47.
5. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 2008; 204: 313-21.
6. Rimland B, Callaway E, Dreyfus P. The effect of high doses of vitamin B₆ on autistic children: a double-blind crossover study. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 472-5.
7. Cornish E. Gluten and casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. *J Hum Nutr Diet* 2002; 15: 261-9.
8. Ashkenazi A, Levin S, Krasilowsky D. Gluten and autism. *Lancet* 1980; 19: 157.
9. Goodwin MS, Cowen MA, Goodwin TC. Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1: 48-62.
10. Kahn AA. Thyroid dysfunction. *Br Med J* 1970; 21: 495.
11. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL Jr, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008; 121: 758-65.
12. Schendel D, Karapurkar Bhasin T. MPH birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics* 2008; 121: 1155-64.
13. Meyer U, Yee BK, Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist* 2007; 13: 241-56.
14. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA et al. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology* 2008; 29: 226-31.
15. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 334-40.
16. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003; 2: 3-9.
17. Grunes WF, Szyrynski VJ. Secondary pseudoautism caused by physiological isolation. *Consult Psychol* 1965; 29: 455-9.
18. Ornitz EM. Vestibular dysfunction in schizophrenia and childhood autism. *Compr Psychiatry* 1970; 11: 159-73.
19. Freedman DA. Congenital and perinatal sensory deprivation: some studies in early development. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1539-45.
20. Cohen DJ, Johnson WT, Caparulo BK. Pica and elevated blood lead level in autistic and atypical children. *Am J Dis Child* 1976; 130: 47-8.
21. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001; 56: 462-7.
22. Boucher J. Hand preference in autistic children and their parents. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7: 177-87.
23. Schinzel A. Fetal hydantoin syndrome in siblings. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109: 68-72.
24. Thornton IM. Out of time: a possible link between mirror neurons, autism and electromagnetic radiation. *Med Hypotheses* 2006; 67: 378-82.
25. Gillberg C, Schaumann H. Epilepsy presenting as infantile autism? Two case studies. *Neuropediatrics* 1983; 14: 206-12.
26. Wakefield AJ, Pittillo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, et al. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993; 39: 345-53.
27. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995; 345: 1071-4.
28. Daszak P, Purcell M, Lewin J, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ, et al. Detection and comparative analysis of persistent measles virus infection in Crohn's disease by immunogold electron microscopy. *J Clin Pathol* 1997; 50: 299-304.
29. Hermon-Taylor J, Ford J, Sumar N, Millar D, Doran T, Tizard M, et al. Measles virus and Crohn's disease. *Lancet* 1995; 345: 922-3.
30. Iizuka M, Saito H, Yukawa M, Itou H, Shirasaka T, Chiba M, et al. No evidence of persistent mumps virus infection in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 637-41.
31. Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998; 55: 305-11.
32. Offit PA. *Autism's false prophets*. New York: Columbia University Press; 2008.
33. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
34. Hauser KF, McLaughlin PJ, Zagon IS. Endogenous opioid systems and the regulation of dendritic growth and spine formation. *J Comp Neurol* 1989; 281: 13-22.
35. Sher L. Autistic disorder and the endogenous opioid system. *Med Hypotheses* 1997; 48: 413-4.
36. Reichelt KL. Gluten, milk proteins, and autism: results of dietary intervention on behavior and urinary peptide secretion. *J Appl Nutr* 1990; 42: 1-11.
37. Huebner FR, Lieberman KW, Rubino RP, Wall JS. Demonstration of high opioid-like activity in isolated peptides from wheat gluten hydrolysates. *Peptides* 1984; 5: 1139-47.
38. Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 2002; 55: 84-90.
39. Allen A. The not so-crackpot autism theory. *New York Times Magazine*. November 10th 2002.
40. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med* 2003; 228: 660-4.
41. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 97-102.
42. Brian Deer. URL: <http://www.briandeer.com>.

43. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004; 363: 750.
44. D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ. No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2006; 118: 1664-75.
45. Afzal MA, Ozoemena LC, O'Hare A, Kidger KA, Bentley ML, Minor PD. Absence of detectable measles virus genome sequence in blood of autistic children who have had their MMR vaccination during the routine childhood immunization schedule of UK. *J Med Virol* 2006; 78: 623-30.
46. Baird G, Pickles A, Simonoff E, Charman T, Sullivan P, Chandler S, et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2008; 93: 832-7.
47. Hornig M, Briese T, Buie T, Bauman ML, Lauwers G, Siemietzki U, et al. Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study. *PLoS One* 2008; 3: 3140.
48. Goodman MJ, Nordin J. Vaccine adverse event reporting system reporting source: a possible source of bias in longitudinal studies. *Pediatrics* 2006; 117: 387-90.
49. Woo EJ, Ball R, Bostrom A, Shadomy SV, Ball LK, Evans G, et al. Vaccine risk perception among reporters of autism after vaccination: vaccine adverse event reporting system 1990-2001. *Am J Public Health* 2004; 94: 990-5.
50. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1021.
51. 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; 357: 1281-92.
52. Meilleur AA, Fombonne E. Regression of language and non-language skills in pervasive developmental disorders. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53: 115-24.
53. Warkany J, Hubbard DM. Adverse mercurial reactions in the form of acrodyria and related conditions. *Am J Dis Child* 1951; 81: 335-73.
54. Kurland LT, Faro SN, Siedler H. Minamata disease. The outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan, and its relationship to the ingestion of seafood contaminated by mercuric compounds. *World Neurol* 1960; 1: 370-95.
55. Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003; 111: 674-9.
56. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003; 112: 604-6.
57. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 19-24.
58. Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y. MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 210-7.
59. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004; 364: 963-9.
60. Fombonne E. Thimerosal disappears but autism remains. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 15-6.
61. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 161-6.
62. Insciences Organisation. UC Davis study finds mercury levels in children with autism and those developing typically are the same. URL: http://insciences.org/article.php?article_id=7227.
63. Offit P. Thimerosal and vaccines: a cautionary tale. *N Engl J Med* 2007; 357: 1278-9.
64. Katz C. In big blow to parents of children with autism, court rules that vaccines are not to blame. *Daily News*. February 12th 2009.
65. URL: <http://www.autism.uscfc.uscourts.gov/autism/vaccine/Hastings-Cedillo.pdf>.
66. Institute of Medicine. Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders. Washington DC: National Academy Press; 2001.
67. URL: <http://www.iom.edu/en/Reports/2003/Immunization-Safety-Review-Thimerosal-Containing-Vaccines-and-Neurodevelopmental-Disorders.aspx>.
68. URL: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html.
69. URL: <http://www.emea.eu>.
70. Cox NH, Forsyth A. Thimerosal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 229-33.
71. URL: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety>.
72. URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/vaccines/QuestionsaboutVaccines>.

Autism and vaccinations: the end?

Introduction. Of the different theories explaining the aetiology of autism, one that has achieved widespread popularity among the general public is the involvement of the MMR vaccine as the causation of autism. The connection between vaccines and autism rests upon two theories. On the one hand, the anti-measles fraction of the vaccine is attributed with the development of an enteropathy due to malabsorption, which would facilitate the absorption of toxic neuropeptides and the effects of this process on the brain would favour the appearance of autism. The other theory involves thimerosal (a combination of ethylmercury and thiosalicylate), which is used as a preservative in some vaccines, including the MMR. The data in favour of these hypotheses have led to a great amount of social alarm, especially in certain areas that are more inclined to accept 'alternative' therapies and hypotheses.

Development and conclusions. This article analyses the data on which the involvement of the MMR vaccine in autism is based. It also underlines the weakness of the anti-vaccine arguments, as well as the forceful, convincing response, based on experimental and epidemiological work, that has been generated following the notable social unrest. Running parallel to the scientific debate, there has also been a legal discussion, which has arisen as a consequence of the more than 5,000 lawsuits filed in the United States, and in which the claims for financial compensation together amount to two thousand million dollars. On 12th February 2009, following a court hearing in which the specific case of a girl called Michelle Cedillo was taken as an example, the court ruled that the overall weight of the evidence was overwhelmingly opposed to the theories put forward by the plaintiffs.

Key words. Autism. Mercury. MMR. Thimerosal. Vaccinations.