

Vacunas y timerosal: Riesgo de autismo y desórdenes neurológicos?

Dr. Herminio R. Hernández Díaz
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Hospital Nacional Cayetano Heredia

En la medida que las enfermedades inmunoprevenibles se han logrado controlar y erradicar con el adecuado uso de las vacunas disponibles, "aparecen" y en algunos casos se magnifican los efectos u eventos no deseados relacionados con la aplicación de las mismas. Es así, como a partir de una publicación de un artículo en la revista Lancet, ⁽¹⁾ la vacuna de sarampión se relacionó con el desarrollo de autismo, posteriormente cuando ya no era la vacuna de sarampión, sino uno de los preservantes utilizados en las vacunas, el derivado mercurial timerosal, el posible causante de autismo o de un trastorno del desarrollo del niño (espectro autístico).

En la presente revisión, daremos algunas evidencias para determinar y precisar si el riesgo de desarrollar autismo o un trastorno del espectro autístico, realmente se relaciona o se asocia con la aplicación de alguna vacuna.

Epidemiológicamente se entiende el término riesgo como una probabilidad de que se produzca un hecho o daño que puede ser una enfermedad, una muerte u otros eventos en un grupo de personas y en un periodo determinado del tiempo; esto es básicamente la probabilidad estadística de un suceso futuro, frecuentemente se expresa como una tasa y debemos recordar que al ser una probabilidad, nos dice cuánto de esa población frente a una determinada exposición va a tener el evento desagradable, pero no nos dice quién ⁽²⁾. Entonces, cuando se tiene cierta característica o exposición que para el presente análisis, es la aplicación de una vacuna es un factor de riesgo para desarrollar autismo, vamos a ver cuánta asociación hay entre esta exposición de recibir la vacuna y el desarrollo de un evento malo o mórbido que sería autismo.

Los estudios epidemiológicos tienen diferente capacidad para demostrar la evidencia de una determinada relación causal entre una exposición y un resultado o efecto, considerándose a los ensayos clínicos como la mejor evidencia, luego jerárquicamente le siguen en

orden descendente los estudios de cohortes, caso-control, ecológicos, transversales y serie de casos, siendo estos últimos, los más débiles para demostrar causalidad (Tabla N° 1) ⁽³⁾. La intención de la presente revisión es presentarles un grupo de estudios, teniendo en cuenta lo previamente citado y evaluando los resultados para poder obtener una conclusión.

Tabla N° 1. Capacidad relativa de los distintos tipos de estudio para "demostrar" la causalidad

Tipo de estudio	Capacidad para "demostrar" la causalidad
Ensayos aleatorizados controlados	Grande
Estudios de cohortes	Moderada
Estudios de casos y controles	Moderada
Estudios transversales	Débil
Estudios ecológicos	Débil

Si uno quisiera hacer una demostración de que efectivamente una determinada exposición termina en un evento final, en este caso aplicar una vacuna, da realmente autismo, se podría hacer mediante un ensayo clínico aleatorizado, pero este tipo de estudios han sido realizados para evidenciar eficacia de protección de la enfermedad a inmunizar, pero no han sido diseñados expresamente para medir efectos secundarios o efectos no deseados, por tanto debemos mirar los otros tipos de estudios; asimismo, si se sospecha un efecto secundario por razones éticas no se acepta demostrarlo mediante un ensayo clínico aleatorizado, de allí que la mayor parte de los estudios que miden riesgo, son fundamentalmente estudios de tipo observacional como son estudios de cohortes y caso-control. Así mismo, como vamos a ver los resultados de algunos estudios, los que son expresados con medidas de asociación como son el riesgo relativo (RR) y el odds ratio (OR) (Tablas N° 2 y 3) con sus respectivos

intervalos de confianza del 95% (IC 95%), recordaremos que el riesgo relativo es el cociente entre la tasa de incidencia de un determinado evento, en este caso de autismo en los expuestos (en los vacunados), en comparación con la tasa de autismo en los no expuestos (no vacunados). Si el RR relativo es 1, obviamente no hay ninguna diferencia entre expuestos y no expuestos; si es muy cerca de 1, esta asociación es débil y si es mayor de 3 es claramente un factor de riesgo; pero cuando este riesgo relativo es menor que 1 más bien hay un efecto protector del factor estudiado. La interpretación es similar también para los valores de OR, que como ustedes recuerdan es el cociente de posibilidades de exposición en los casos en comparación con los controles, cuando el OR es mayor que 1, es claramente un factor de riesgo bajo el modelo del estudio caso-control y cuando el OR es menor que 1 es un factor de protección.

Tabla N° 2. Estudio de cohorte

MEDIDA DE FUERZA DE ASOCIACIÓN

Riesgo relativo (RR) = $\frac{\text{Tasa de incidencia de enfermedad en los expuestos}}{\text{Tasa de incidencia de enfermedad en los no expuestos}}$

Interpretación: Como el número veces más que el evento ocurre en los expuestos en comparación con los no expuestos.

- Fuerte asociación : si es 3 o mayor
- Moderada asociación : si es 2 a < 3
- Débil asociación : si es > 1 a 1.5
- Exposición es protectora : si es < 1

Tabla N° 3. Estudios epidemiológicos

ODDS RATIO (OR) RAZÓN DE POSIBILIDADES

Cociente entre las posibilidades de exposición en los casos y las posibilidades de exposición en los controles.

Otros nombres:

- Razón de productos cruzados
- Razón de ventajas
- Razón de momios
- Desigualdad relativa

Se interpreta como el número de veces en que la exposición es más frecuente en los casos que en los controles.

- OR es mayor de 1 : factor de riesgo
- OR es menor de 1 : factor de protección

valores con un 95% de confianza, cuando en este intervalo para el RR o el OR incluye el valor de 1, significa que no hay riesgo ni protección en la relación estudiada y si este intervalo es "estrecho" el tamaño muestral del estudio es bueno, en cambio si este intervalo de valores es "amplio" hay un problema del tamaño muestral.

Como mencionáramos previamente, un autor inglés publicó en 1998 ⁽¹⁾ en Lancet una serie de 12 niños que habían recibido la vacuna triple vírica contra sarampión, rubéola y paperas (SRP) quienes desarrollaron un problema gastrointestinal y seguidamente la gran mayoría de estos 12 niños hicieron autismo, el autor relacionó al componente de sarampión de la vacuna SRP como el causante de la enfermedad inflamatoria intestinal y del autismo presentado en estos niños. Desde el punto de vista epidemiológico, la pregunta sería: Es la administración de una vacuna como la triple vírica (SRP) un factor de riesgo para desarrollar autismo o un trastorno del desarrollo? En los años 90 en muchos países, sobre todo países desarrollados empezaron a preocuparse por algunos preservantes derivados de mercurio de las vacunas, porque la preocupación era por la cantidad de mercurio en el ambiente, por ende en las vacunas que tienen mercurio (etil mercurio); sin embargo, este derivado mercurial es un tipo de mercurio totalmente diferente al que es tóxico (metil mercurio), éste en dosis altas produce un daño neurológico y renal, entonces la pregunta alrededor de esto, no es si un determinado tipo de vacuna (SRP), sino: Si el timerosal, que es un derivado de mercurio utilizado como preservante en muchas de las vacunas, cuando son administradas en niños es un factor de riesgo para desarrollar autismo o un problema del desarrollo? Primero citaremos algunos estudios y sus resultados en relación con la primera pregunta y seguidamente en relación ya específicamente con el derivado del mercurio, el timerosal.

A fines de 1998 en la misma revista Lancet ⁽⁴⁾, se publicó un estudio realizado en Finlandia que relacionaba la vacuna triple vírica (SRP) con la posibilidad de autismo. Se trata de una serie de casos a partir del reporte de efectos adversos después de haber recibido la vacuna triple vírica. En un periodo de 14 años se había administrado 3 millones de dosis de esta vacuna, a partir de esta base de datos se encontró 31 niños que desarrollaron síntomas gastrointestinales entre 1 ó 2 semanas después de haber recibido esta vacuna, síntomas que remitieron entre 2 a 7 días en la gran mayoría de ellos, en un seguimiento de 1 año 9 meses a 14 años de este grupo de niños con síntomas gastrointestinales, ninguno de ellos desarrolló un desorden de tipo autismo. Los autores concluyeron que sus datos no soportan la hipótesis que la vacuna SRP

El intervalo de confianza del 95%, significa que si repitiéramos 100 veces el mismo estudio, los resultados se encontrarían dentro de este intervalo de

produzca un desorden del desarrollo o enfermedad inflamatoria intestinal. Este estudio es una evidencia débil por tratarse de una serie de casos y porque no tiene ningún grupo de comparación.

Posteriormente, en el año 2004 se publica un estudio caso-control que utiliza una base de datos de investigación en la práctica en los hospitales del Reino Unido, con niños que habían nacido en 1973 y que tuvieran un registro del desorden del desarrollo entre los años 1987 y 2000, los aparearon por edad, sexo y por el tipo de práctica general. En este periodo de tiempo se ubicaron 1294 casos de autismo o del espectro autístico y los aparearon con más de 4000 controles; recordemos que por tratarse de un estudio caso-control, la medida de asociación es el OR. Los autores presentan sus resultados con un OR no ajustado y cuando hacen ajustes para algunos factores expresan los resultados con un OR ajustado.

En este estudio independientemente de la edad en que el niño haya recibido la vacuna SRP, el valor puntual del OR no ajustado es menor que 1, es decir como si vacunarlo fuera un factor de protección, su intervalo de confianza (IC 95%) también pasa por 1, pero el OR ajustado muestra un valor puntual menor de 1, pero su IC 95% pasa por 1, significando que no hay riesgo ni protección (Tabla N° 4). Cuando estos mismos autores hacen análisis estratificado, por ejemplo si el niño había recibido la vacuna antes o después de los 3 años, o, antes o después de los 18 meses, los valores de los OR no ajustados están dentro de lo que podrían llamarse protección, pero cuando uno mira los OR ajustados en realidad el intervalo de confianza pasa por 1, significando que la edad de la vacunación tampoco sería un factor determinante en el efecto de desarrollar autismo (Tabla N° 5). En el análisis de sólo autismo o sólo otro desorden del desarrollo, los resultados son también similares a los previos (Tabla N° 6). Los autores concluyeron que sus hallazgos no sugieren que la vacuna SRP está asociado con un riesgo incrementado de desórdenes neurológicos persistentes⁽⁵⁾. Nosotros diríamos que este estudio caso-control es una evidencia moderada.

Tabla N° 4. Asociación entre autismo u otros desórdenes del desarrollo y vacuna SRP*

Momento de la vacunación SRP	OR no ajustado (IC 95%)	OR ajustado° (IC 95%)	P
A cualquier edad			
No vacunado	(1.0)		
Vacunados	0.73(0.59-0.91)	0.86(0.68-1.04)	0.21

° Ajustado por edad para el grupo reunido antes 1998
* LANCET 2004;364:963

Tabla N° 5. Asociación entre autismo y otros desórdenes del desarrollo y vacuna SRP*

MOMENTO DE LA VACUNACIÓN SRP	OR no ajustado (IC 95%)	OR AJUSTADO° (IC 95%)	P
Antes y después de los 3 años			
No vacunados	(1.0)		
Vacunados antes 3 a.	0.75(0.60-0.95)	0.90(0.70-1.15)	0.39
Vacunados desp. 3 a.	0.68(0.50-0.94)	0.77(0.55-1.08)	0.13
Antes y después de los 18 m.			
No vacunados	(1.0)		
Vacunados antes de 18m	0.76(0.60-0.96)	0.90(0.70-1.15)	0.39
Vacunados después 18m	0.69 (0.54-0.84)	0.80(0.61-1.05)	0.11

° Ajustado por edad para el grupo reunido antes 1998
* LANCET 2004;364:963

Tabla N° 6. Asociación entre el diagnóstico de autismo u otros desórdenes del desarrollo y la vacuna SRP*

	OR no ajustado (IC 95%)	OR ajustado° (IC 95%)	P
SÓLO AUTISMO			
No vacunados	(1.0)		
Vacunados	0.77 (0.60-0.98)	0.88(0.67-1.15)	0.35
SÓLO OTROS DESÓRDENES DEL DESARROLLO			
No vacunados	(1.0)		
Vacunados	0.60 (0.39-0.92)	0.75(0.46-1.23)	0.25

° Ajustado por edad para el grupo reunido antes de 1998
* LANCET 2004;364:963

Un estudio basado en el Registro Nacional de Dinamarca⁽⁶⁾, en el cual todo ciudadano desde que nace se le registra todos sus eventos, sobre todo en relación con salud, los autores construyen una cohorte retrospectiva con más de 500,000 niños nacidos entre 1991 y 1998, en los cuales pueden identificar en este mismo registro quienes reciben la vacuna SRP, así como quienes no la reciben y en otro registro que es un registro central psiquiátrico danés pueden saber qué niños tienen autismo y qué niños tienen otros desórdenes del espectro autístico; ellos pueden realmente construir una cohorte expuesta (los que reciben la vacuna SRP) y una cohorte no expuesta (los que no reciben la vacuna SRP). Después de ajustes potenciales, el riesgo relativo es 0.92 para autismo y 0.83 para otros desórdenes autísticos, con estos valores menores de 1 se diría que la vacuna SRP protege contra autismo, pero sus IC 95% pasan por 1 (Tabla N° 7). Así mismo, los análisis estratificados entre edad de vacunación, tiempo después de la vacunación y fecha de la inmunización con autismo, no encuentran

asociación después de realizar ajustes para edad, periodo del calendario de inmunización, sexo, educación de la madre y nivel socio económico familiar, en razón que todos los IC 95% pasan por 1, indicando que no hay protección ni riesgo (Tabla N°7). Los autores concluyen que su estudio provee una fuerte evidencia, contra la hipótesis que la vacunación contra SRP cause autismo ⁽⁶⁾. Si bien este es un estudio retrospectivo; pero su base de datos es buena, el Registro Civil danés, por tanto puede considerarse que sus resultados son válidos, de otro lado por tratarse de una muestra significativa, más de 500,000 niños, los IC 95% son estrechos, pero no muestran ni riesgo ni protección (pasan por 1).

Tabla N° 7. Vacuna SRP y autismo estudio poblacional (cohortes retrospectiva) *

Después del ajuste para potenciales confundentes del RR entre vacunados con SRP y no vacunados fue:

- Autismo: 0.92 (IC 95%: 0.68 - 1.24)
- Otro desorden autístico: 0.83 (IC95% : 0.65 - 1.07)

Asimismo, no se encontró asociación entre edad de la vacunación (<14m>36m), tiempo después de la vacunación (<6meses>60m), y fecha (años) de la vacunación (1991-2...1997-99) y autismo en razón de los IC 95% de los RR son menores de 1 y "cruzan" este valor hacia valores mayores de 1 en los RR ajustados (edad, periodo del calendario, sexo, peso de nacimiento, edad gestacional, educación de la madre y nivel socioeconómico familiar).

* N. ENGL J MED 2002;347:1477

Los estudios previos, demuestran que la vacuna de sarampión, rubéola y paperas, por ende el componente de sarampión no se asocia con el desarrollo de autismo u otro desorden de aspecto autístico en los niños que reciben esta vacuna ⁽⁷⁾. Sin embargo, en los años 90 hubo una preocupación por el efecto de los metales pesados en el ser humano y se especuló si la presencia del derivado del mercurio (timerosal) presente en las vacunas no sería la causa de autismo, sobretodo porque en varias áreas del mundo se registró un mayor número de casos de autismo y coincidentemente se había incrementado el número de vacunas que recibían los niños y potencialmente el niño recibiría más mercurio que antes.

El timerosal es un compuesto orgánico que contiene etil mercurio, el cual ha sido usado como preservante de algunas vacunas, sobretodo en la presentación de multidosis desde los años 30. El etil mercurio es diferente del metil mercurio, éste último sí se conoce que es neurotóxico; sin embargo, el metabolismo del etil mercurio es diferente del metil mercurio ⁽⁸⁾. En realidad, se quiso inferir que la toxicidad del metil mercurio era similar al etil mercurio presente en el

timerosal. En el año 2001, el informe los del Comité de Seguridad de las Inmunizaciones de Estados Unidos 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 asociación ⁽⁹⁾. Estos estudios se han realizado en los últimos 4 años, algunos de los cuales vamos a citar a continuación.

En base a los datos del Registro Civil Danés, se construye nuevamente un estudio cohorte retrospectiva de niños nacidos entre los años 1991 al 1996, reuniéndose casi 500,000 niños, y a partir de registros psiquiátricos se identifican 440 casos de autismo y 787 casos de desórdenes del espectro autístico ⁽¹⁰⁾. Hasta julio de 1992 en Dinamarca se había estado usando vacunas de pertusis con timerosal como preservante y después de esa fecha la vacuna pertusis no contiene timerosal; por 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 5 minutos y otras variables, el riesgo relativo entre los vacunados expuestos con pertusis con timerosal y la misma vacuna pertusis sin timerosal, en el caso de autismo pareciera ser protector (0.85) pero su intervalo de confianza pasa por 1 (IC 95% 0.60-1.20), el RR para desórdenes del tipo autístico si pareciera un valor de riesgo porque es mayor de 1 (1.12), sin embargo su IC 95% pasa por 1 y no es significativo (0.88- 1.43) (Tabla N° 8). Además, se tiene el registro del número de dosis de pertusis que ha recibido cada niño, entonces después de la segunda y tercera dosis, obviamente ha recibido más cantidad de etil mercurio, cuando hacen un cálculo para un promedio de incremento de 25 microgramos de etil mercurio por dosis sucesivas, los riesgos relativos son muy parecidos a los anteriores, 0.98 para autismo y 1.03 para desórdenes del espectro autístico, pero los IC 95% pasan por 1, por tanto el incremento de cantidad de etil mercurio (mayor número de dosis) recibida no se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar autismo (Tabla N° 8). Los autores concluyen que los resultados no soporten una relación causal entre niños vacunados con vacunas que contienen timerosal y el desarrollo de desórdenes del espectro autístico ⁽¹⁰⁾. La observación para este estudio de cohorte retrospectiva es que su comparación es histórica, porque compararon una población antes 1992 con una población después de este tiempo, sin embargo el número de participantes en cada cohorte es bastante grande.

Un estudio interesante también publicado por el grupo danés, es un estudio que utiliza el número de niños de

Tabla N° 8. Vacunas con Timerosal y Autismo estudio poblacional (cohorte retrospectiva)

Después de realizar ajustes por edad, calendario de inmunización sexo, peso al nacer, apgar a los 5 min, de edad gestacional y otros, el RR entre vacunados con pertusis con timerosal y la misma vacuna pero sin timerosal fue:

- Autismo: 0.85 (IC95%: 0.60 - 1.20)
- Otros desórdenes autísticos: 1.12 (IC 95%:0.88 - 1.43)

Asimismo, no se encontró evidencia de dosis respuesta al incrementar la cantidad de timerosal con el número de dosis recibida obteniéndose que la tendencia de incremento de etilmercurio de 25 ugr, los RR obtenidos fueron:

- Autismo: 0.98 (IC 95% : 0.90 - 1.06)
- Otros desórdenes autísticos: 1.03 (IC 95% : 0.98 - 1.09)

*JAMA 2003;290:1763

2 a 10 años de edad con el diagnóstico de autismo en un periodo de tiempo que va desde 1971 al 2000, en este intervalo de tiempo se registró más de 900 niños con este desorden y se relaciona con el periodo de tiempo 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 mostrados gráficamente se puede ver 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 etáreos 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 autismo⁽¹¹⁾. Es decir, ya no hay timerosal en las vacunas, sin embargo el número de casos se sigue incrementando.

Finalmente, citaré un estudio de tipo cohorte prospectivo⁽¹²⁾ realizado al sur de Londres, Avon en el Reino Unido, en el cual se pudieron seguir a más de 14,000 niños, desde los 6 meses a 91 meses de edad, estimándose la cantidad de timerosal recibida en relación a las vacunas de 3, 4 y 6 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 3 meses, menos problemas del desarrollo motor a los 30 meses y exposición a los 6

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, género, educación materna, paridad y otras) que supuestamente tengan que ver también con autismo, se encontró un resultado en la dirección de la hipótesis, es decir, que la presencia de timerosal en las vacunas lleva a autismo y ésta es la pobre conducta social de este grupo de niños seguidos a los 47 meses de edad y la exposición a la primera vacuna, porque el OR es de 1.12, con un IC 95% de 1.01-1.23, es decir, es un factor de riesgo, sin embargo si ustedes se acuerdan de la interpretación tanto del riesgo relativo como del odds ratio, lo que está muy cerca de 1, su asociación es muy débil. 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"⁽¹²⁾.

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 autístico"⁽¹³⁾.

Cuando se busca determinar la causalidad entre una determinada exposición (aplicación de un tipo de vacuna o una vacuna con timerosal) y un resultado u 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 (Tabla N° 9 y 10)⁽³⁾. Aplicaremos estos criterios a lo ya citado previamente, cuando hemos mencionado los diferentes tipos de estudios relacionados con vacunas y autismo.

Tabla N° 9. Criterios de causalidad

RELACIÓN 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)

* Beaglehole. Epidemiología básica. OPS. 1994

Tabla N° 10. Criterios de causalidad

RELACIÓN DOSIS - RESPUESTA

¿Se asocia el aumento de exposición a la causa propuesta con un aumento de efecto?

REVERSIBILIDAD

¿La eliminación de una causa propuesta da lugar a una reducción del riesgo de enfermedad?

DISEÑO DEL ESTUDIO

¿Los datos probatorios se basan en un diseño adecuado?

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS PROBATORIOS

¿Cuántos tipos distintos de datos o indicios llevan a la misma conclusión?

* Beaglehole, Epidemiología básica, OPS, 1994

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 dicho tipo de estudio se parte de la exposición (vacunados o no vacunados) y se busca en el tiempo el efecto (autismo); como ya vimos los diferentes estudios de cohortes rechazan la asociación causal.

El criterio de verosimilitud, es decir es posible que de acuerdo a los conocimientos actuales se pueda explicar el efecto observado, en realidad se ha querido "trasladar" la toxicidad del metil mercurio al etil mercurio (timerosal) en base al conocimiento de la toxicidad neurológica del metil mercurio; sin embargo, se conoce que la biodisponibilidad del etil mercurio es diferente, así mismo en la actualidad la etiología del autismo está más relacionada en 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) hemos observado que tanto los RR o los OR no muestran asociación y sus IC 95% pasan por 1 (ni protección, ni riesgo), 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 retrospectivos y cohortes prospectivos, 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 final diremos: las evidencias actuales, las diferentes evidencias, los diferentes niveles de evidencia coinciden, no existe una relación causal entre un tipo de vacunas (SRP) o si éstas contienen timerosal y el desarrollo de autismo o un desorden del espectro autístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wakefield, A.J., et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637 – 641.
2. Fletcher R, Fletcher S and Wagner E. *Clinical Epidemiology. The Essentials*. Third ed. William and Wilkins. Baltimore, Maryland, USA, 1996. Cap. 5.
3. Beaglehole R y Bonita R. *Epidemiología básica*, OMS. Washington DC. 1994. Cap. 5.
4. Peltola H, Patja A, Leinikki P et al. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14 year prospective study. *Lancet* 1998;351:1327 – 1328.
5. Smeeth L., Cook C., Fombonne E, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364:963 – 969.
6. Madsen K, Hviid A, Vestergaard, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *NEJM* 2002;347:1477 – 1482.
7. Offit P, Coffin S. Communicating science to the public: MMR vaccine and autism. *Vaccine* 2003; 22:1 -6.
8. Pichichero M, Cernichiari E, Lopreiato J, et al.

- Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002;360:1737-1741.
9. CDC. The Safety Review of Thimerosal-containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders Conducted by the Institute of Medicine. 2004.
 10. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al. Association Between Thimerosal – containing Vaccine and autism. *JAMA* 2003;290:1763 – 1766.
 11. 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 – 606.
 12. 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 – 583.
 13. 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.