

# Trastorno del espectro autista y enfermedad crónica: no hay evidencia de vacunas o timerosal como factor contribuyente

**INTRODUCCIÓN** - El número de casos de trastorno del espectro autista (TEA) en los Estados Unidos y otros países ha aumentado desde la década de 1980, en gran parte debido a cambios en los criterios de diagnóstico de TEA y una mayor conciencia de TEA. La mayor prevalencia de ASD ocurrió en un momento en que el número de vacunas infantiles recomendadas también aumentó, lo que lleva a la hipótesis de que las vacunas (por ejemplo, la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola) o los componentes de la vacuna (por ejemplo, timerosal) contribuyen al desarrollo de ASD y otras enfermedades crónicas. Numerosos estudios posteriores han demostrado que no existe un vínculo científico entre las vacunas y el ASD. La asociación propuesta entre las vacunas o los constituyentes de la vacuna y el TEA y la evidencia en contra de la asociación se discutirán aquí. La epidemiología, la patogénesis y las características clínicas de los TEA y la comunicación con los cuidadores vacilantes de la vacuna se discuten por separado.

- I. **AUMENTO APARENTE DEL AUTISMO:** El número de casos de TEA en los Estados Unidos y otros países ha aumentado desde la década de 1980 [1-10]. Las tasas de TEA en los estudios de finales de la década de 1990 son sistemáticamente superiores a 10 por 10.000 en comparación con 4 a 5 por 10.000 en décadas anteriores [11]. La vigilancia activa en los Estados Unidos sugiere una prevalencia de aproximadamente 1 en 59 niños de ocho años en los Estados Unidos [10]. No está claro si la incidencia real de TEA ha aumentado o no. Comparar los estudios con diferentes definiciones de

casos, métodos de búsqueda de casos y poblaciones de muestra es problemático a menos que exista un control riguroso de estas variables. Las revisiones sistemáticas de los estudios epidemiológicos sugieren que los cambios en las definiciones de los casos y una mayor conciencia explican gran parte del aumento de la prevalencia [11-13].

II. **PROPUESTA DE ASOCIACIÓN ENTRE VACUNAS Y TEA:** El aumento real o percibido de los casos de TEA ocurrió cuando el número de vacunas infantiles recomendadas también aumentó (para incluir vacunas contra Haemophilus influenza tipo b, hepatitis B, varicela, neumococo e influenza, así como una segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola [MMR]). En la búsqueda de una relación causal, los padres de niños con TEA y algunos profesionales identificaron una asociación temporal entre las inmunizaciones y la aparición de síntomas más evidentes de TEA en el segundo año de vida [7]. La asociación temporal llevó a la especulación de que ciertas vacunas (por ejemplo, MMR) o constituyentes de la vacuna (por ejemplo, timerosal) pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la ASD [14 - 20]. Sin embargo, estudios prospectivos indican que los hallazgos de ASD a menudo están presentes durante el primer año de vida, antes de la primera dosis de MMR.

### III. VACUNA MMR Y ASD

A. **Asociación propuesta:** la supuesta asociación entre la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), enterocolitis y ASD se informó por primera vez en un estudio de 1998 de 12 niños que sugirió un vínculo entre la inyección reciente de vacuna MMR y la aparición de síntomas de ASD y enterocolitis [14]. En 2004, 10 de los 13 autores del estudio publicaron una declaración que retractaba su interpretación, y The Lancet retiró por completo el artículo en 2010 [21,22]. Además, al comparar las descripciones de los casos en el documento con los registros médicos, un periodista

de investigación encontró que el estudio fue fraudulento [23-27]. Tres de los niños no tenían TEA; cinco tenían problemas de desarrollo antes de la vacunación con MMR; síntomas conductuales desarrollados en algunos niños meses (en lugar de días) después de la vacunación MMR; y los resultados de la colonoscopia se alteraron de los hallazgos normales a la "colitis inespecífica" después de la "revisión de la investigación". Además, los pacientes fueron reclutados a través de una organización de vacuna anti-MMR, y el estudio fue encargado y financiado para litigios planificados. Otro informe comparó la presencia de virus persistente de sarampión en el tejido intestinal de 91 niños con trastornos del desarrollo, incluido TEA, y 70 controles [28]. Las partículas persistentes del virus del sarampión fueron más prevalentes entre los niños con trastornos del desarrollo (82 frente al 7 por ciento). Aunque los autores del estudio concluyeron que los hallazgos confirman una asociación entre el virus persistente del sarampión y la patología intestinal en niños con trastornos del desarrollo, el estudio y sus conclusiones han sido criticados por defectos metodológicos [29-33]. Las fallas metodológicas incluían no determinar si el genoma viral detectado era virus vacunal o virus natural del sarampión (que todavía circulaba), no proporcionar información sobre si los casos y los controles habían recibido la vacuna MMR, y no describir los procedimientos para prevenir falsos positivos los resultados de la contaminación natural del virus del sarampión en el laboratorio, y no describen el cegamiento del personal del laboratorio.

B. **Falta de pruebas de asociación:** no se establece una asociación causal entre la vacuna MMR y la ASD [34].

1. **Mecanismos biológicos:** uno de los criterios para establecer la causalidad es que existe una explicación coherente que explica los hallazgos (es decir, un mecanismo biológico plausible) [35]. Los mecanismos biológicos propuestos para la supuesta asociación entre la vacuna MMR, enfermedad intestinal y ASD

incluyen disminución de la inmunidad viral o autoinmunidad relacionada con la vacuna MMR, el virus del sarampión persistente gastrointestinal o del sistema nervioso central y el exceso de opioides [14,15,28,29,34, 36]. Estos mecanismos propuestos carecen de evidencia de apoyo [34]. Los pacientes con ASD no tienen marcadores característicos de daño o inflamación inmune [29,32,37]. Aunque hay informes de virus de sarampión detectados con reacción en cadena de la polimerasa a partir de muestras intestinales o de sangre de niños con TEA [28,36,38], estudios posteriores que utilizaron ensayos altamente sensibles y específicos y técnicas de laboratorio mejoradas no detectaron los ácidos nucleicos del virus del sarampión en los glóbulos blancos de los niños con ASD que recibieron la vacuna MMR, lo que indica que los hallazgos en los estudios anteriores pueden haber sido falsos positivos [39-41]. Un estudio de casos y controles no encontró diferencias en la excreción de péptidos opioides en la orina de niños con TEA y controles [42]. Las beta-endorfinas cerebroespinales en pacientes con autismo no son consistentemente elevadas [43-45], ni los comportamientos sociales y estereotípicos en niños con TEA mejoran con la administración de antagonistas opioides [46-48]. La infección persistente del sarampión o la respuesta inmune anormalmente persistente a la vacuna MMR es otro mecanismo que se ha propuesto para explicar una asociación entre la vacuna MMR y ASD. En un estudio de casos y controles en el que se midieron anticuerpos contra el sarampión y el virus del sarampión en 98 niños (de 10 a 12 años) con ASD, 52 niños con necesidades especiales sin ASD y 90 niños en desarrollo, se detectó ácido nucleico del virus del sarampión en pacientes periféricos células mononucleares sanguíneas de un niño con TEA y dos niños con desarrollo típico. La respuesta de anticuerpos no difirió entre los casos y los

controles, y no hubo correlación entre los niveles de anticuerpos y los síntomas de ASD [49].

2. **Estudios epidemiológicos:** múltiples estudios epidemiológicos grandes y bien diseñados [2,3,5,31,50-63] y revisiones sistemáticas [34,64,65] no respaldan una asociación entre la vacuna MMR y ASD. La mayoría de estos estudios compararon el riesgo de desarrollar TEA entre los niños que recibieron la vacuna MMR con el riesgo de desarrollar TEA entre los niños que no recibieron la vacuna MMR. Se han utilizado métodos similares para detectar asociaciones entre la vacuna contra la gripe porcina y el síndrome de Guillain-Barré [66], la vacuna e intususcepción de Rotashield [67], y la vacuna MMR y la trombocitopenia inmune [68]. No se ha detectado ninguna asociación entre la vacuna MMR y ASD. Una revisión sistemática de 2014 de dos estudios de cohortes (incluidos 538.207 niños) [3,69] y cuatro estudios de control de casos (incluidos 8912 niños) [59-61,63] no encontraron relación entre la vacuna MMR y ASD [70], apoyando los hallazgos de revisiones sistemáticas anteriores de estudios observacionales con sus limitaciones inherentes (p. ej., riesgo de sesgo relacionado con la falta de aleatorización y cegamiento) [64,65,71]. Los estudios epidemiológicos tampoco han encontrado una asociación entre la edad en el momento de la vacunación, el tiempo transcurrido desde la vacunación o la fecha de la vacunación y el desarrollo de ASD. En algunos estudios, la prevalencia de ASD aumentó a pesar de las disminuciones en las tasas de vacunación MMR [55,59,72].

#### IV. DIMENSIONAL Y ASD

- A. **Antecedentes:** el timerosal (también conocido como etilmercurio sódico y tiomersal) es un compuesto orgánico que se usa como conservante.

**B. Timerosal en vacunas:** en los Estados Unidos, la vacuna inactivada contra la influenza es la única vacuna infantil rutinariamente recomendada que puede contener timerosal (muchas formulaciones son libres de timerosal (tabla 1)). Las vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubéola (MMR), la varicela, la polio inactivada y las vacunas antineumocócicas conjugadas nunca contenían timerosal [73]. Antes de 2001, el timerosal se usaba como conservante en algunas vacunas (p. Ej., Hepatitis B, difteria-tétanos-tos ferina acelular, H. influenzae tipo b) e inmunoglobulina Rh [74]. En 1999, la Academia Estadounidense de Pediatría y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos recomendaron reducir o eliminar el timerosal de las inmunizaciones infantiles de rutina [75,76]. Esta recomendación fue tomada como precaución debido a la posibilidad de que algunos bebés que recibieron vacunas que contienen timerosal en visitas múltiples podrían recibir dosis acumulativas de etilmercurio que excedieron las pautas de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos [77-79]. Desde entonces, múltiples estudios han demostrado las diferencias entre etilmercurio y metilmercurio y la ausencia de evidencia de daño de las vacunas que contienen timerosal [79,80]. El Comité Asesor Global de la Organización Mundial de la Salud sobre Seguridad de las Vacunas ha concluido que la evidencia disponible respalda la seguridad del timerosal como conservante en vacunas inactivadas; alternativas más seguras e igualmente eficaces no han sido identificadas [81,82].

**C. Toxicidad por mercurio:** las características clínicas y la gravedad de la toxicidad del mercurio varían según la forma de mercurio (p. Ej., Metilmercurio o etilmercurio), la vía de entrada (p. Ej., Ingerida o inyectada), la dosis y la edad de exposición [83,84]. El timerosal contiene un 50 por ciento de etilmercurio en peso y tiene un perfil toxicológico que se cree que es similar al etilmercurio de otras fuentes [85]. El etilmercurio ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Hg}^+$ ) y el metilmercurio ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ) tienen estructuras químicas

similares y una distribución inicial similar en el cuerpo; tienen comportamientos biológicamente distintos [83,85-90].

- **Efectos de altas dosis:** en dosis tóxicas, etilmercurio y metilmercurio causan daños similares al cerebro. La exposición a alta dosis de etilmercurio ( $\geq 3$  mg / kg) puede causar toxicidad severa, incluyendo necrosis local, hemólisis aguda, coagulación intravascular diseminada, necrosis tubular aguda y lesión del sistema nervioso central [91-95].
- **Efectos de la exposición a dosis bajas:** hay poca información sobre los efectos clínicos de la exposición a bajas dosis de mercurio. Los únicos estudios que describen la exposición a bajas dosis de mercurio orgánico son aquellos que involucran la exposición prenatal al metilmercurio a partir del consumo de pescado en Seychelles y las Islas Feroe [96-100]. Los resultados de estos estudios son inconsistentes. Los estudios de las Islas Feroe informan deficiencias cognitivas sutiles y de largo plazo en los niveles de metilmercurio que anteriormente se consideraban seguros [98-100]. Sin embargo, los niños de estas islas pueden haber estado expuestos a toxinas adicionales (p. Ej., Bifenilos policlorados) [101,102]. Los estudios de niños de las Seychelles, evaluando resultados más globales, no lograron encontrar efectos cognitivos o conductuales significativos en los hijos de mujeres con alto consumo de pescado cuando se consideraron otros factores, como los modificadores del desarrollo social y ambiental y la exposición al mercurio postnatal [96,97 ] La extrapolación de los efectos neurotóxicos de la exposición a metilmercurio en dosis bajas a bajas dosis de etilmercurio es muy problemática porque los dos compuestos tienen vidas medias diferentes (50 versus 7 días, respectivamente) y comportamientos biológicamente distintos [85-90]. Aunque ambos son neurotóxicos, el metilmercurio parece

ser más potente con un mayor acceso al sistema nervioso central. El metilmercurio se transporta activamente a través de la barrera hematoencefálica, mientras que el transporte de etilmercurio al sistema nervioso central se ve obstaculizado por su tamaño relativamente más grande y su rápida descomposición [103,104].

- **Farmacocinética:** se conoce poco sobre la farmacocinética del etilmercurio inyectado en los bebés humanos. En estudios observacionales, los lactantes más pequeños con pesos corporales más bajos tenían concentraciones más altas de mercurio en sangre después de la inmunización con vacunas que contienen timerosal que los lactantes mayores y más pesados [105-107]. Sin embargo, las concentraciones no superaron aquellas que se creyeron seguras. Además, el etilmercurio se elimina rápidamente de la sangre de los bebés que reciben vacunas que contienen timerosal [106,107]. Como ejemplo, un estudio midió las concentraciones de mercurio en sangre, orina y heces antes y 12 a 30 días después de la vacunación de 216 bebés con timerosal -conteniendo vacunas [107]. La población de estudio incluyó 72 recién nacidos, 72 de dos meses y 72 de seis meses. La dosis acumulada de mercurio en los niños de seis meses varió de 112.5 a 162.5 mcg. Los niveles de mercurio en sangre alcanzaron su punto máximo el primer día después de la vacunación y volvieron a los niveles de prevacunación en unas pocas semanas. Los niveles medios máximos de mercurio en sangre fueron 5 mcg / L (25 nmol / L) en recién nacidos, 3.6 mcg / L (18 nmol / L) en niños de dos meses, y 2.8 mcg / L (14 nmol / L) en seis -meses de edad. Para todos los niños, los niveles de mercurio en sangre estaban dentro del rango de referencia normal (0 a 9 mcg / L [0 a 45 nmol / L] [108]). El mercurio era prácticamente indetectable en la orina en todas las muestras. La



Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. Estima que la carga corporal de mercurio después de la exposición anual al timerosal en la vacuna inactivada durante los primeros 4.5 años de vida sigue por debajo del umbral de seguridad para metilmercurio en la dieta establecido por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (es decir, <0.1 mcg / kg por día) [109,110]. La carga corporal máxima estimada de plomo no excedió la carga corporal segura correspondiente para el metilmercurio, incluso para los bebés con bajo peso al nacer.

**D. Asociación propuesta:** algunos autores plantean la hipótesis de que la TEA es una expresión de intoxicación por mercurio debido a su percepción de que la toxicidad del mercurio y la TEA tienen manifestaciones clínicas similares, y su observación de que el aumento aparente del número de casos de TEA es paralelo al aumento de la exposición al timerosal en las vacunas. y su percepción de una asociación temporal entre el inicio de ASD y la inmunización [16,17]. Estas observaciones se discuten en detalle y se refutan a continuación. Preocupación adicional con respecto a una asociación entre timerosal y ASD proviene de informes anecdóticos e inéditos de mejoría en niños con ASD y niveles anormales de metales en la sangre después de la terapia de quelación [7,111-113]. Sin embargo, los estudios que evalúan los niveles de mercurio en el cabello, la orina o la sangre de los niños con TEA en comparación con los controles tienen resultados inconsistentes [114-116]. La evidencia de que la terapia de quelación mejora la TEA está ausente [104]. Otros estudios que proponen una asociación entre el timerosal y la TEA usaron datos del Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS) para sugerir que la incidencia de TEA era mayor en niños que habían recibido timerosal- que contienen vacunas que en aquellos que no lo hicieron [18,19,117]. Sin embargo, las limitaciones del sistema de informes VAERS impiden una evaluación precisa tanto del número de casos como de la

exposición a las vacunas que contienen timerosal [84,118]. VAERS es un sistema de vigilancia pasiva que depende de los médicos para informar voluntariamente los posibles eventos adversos de la vacuna; Los informes de VAERS no incluyen la información necesaria para calcular la exposición al timerosal y, por lo tanto, no pueden atribuir la causalidad.

**E. Falta de pruebas de asociación:** no se establece ninguna asociación causal entre el timerosal y el ASD [34,111,119].

**1. Comparación de características clínicas:** las características del envenenamiento por mercurio tienen poco en común con las del ASD (tabla 2). Los hallazgos motores característicos comunes en el envenenamiento por mercurio a altas dosis incluyen ataxia, disartria, temblor, dolor muscular y debilidad [95,120,121]. Por el contrario, el hallazgo motor característico en los niños con TEA es el comportamiento repetitivo, como aleteo, círculos o balanceo [104]. Se ha observado hipotonía y torpeza en algunos niños con TEA. Sin embargo, otras manifestaciones motoras son poco comunes. La presencia de ataxia o disartria en un niño cuyo comportamiento tiene características autistas debe llevar a una evaluación médica cuidadosa para un diagnóstico alternativo o adicional [104]. Las personas con intoxicación por mercurio suelen tener disártrico. Por el contrario, las personas con TEA típicamente tienen retraso en el habla o ecolalia. Los hallazgos sensoriales en el envenenamiento por mercurio incluyen constricción bilateral del campo visual, que es altamente específica [120-122], y parestesias. Los bebés con intoxicación por mercurio pueden tener eritema y dolor en manos y pies por neuropatía periférica [104]. Los hallazgos sensoriales en ASD incluyen disminución de la capacidad de respuesta al dolor y la hipersensibilidad a otros estímulos sensoriales, incluidos los sonidos [104]. Otras manifestaciones del envenenamiento por mercurio incluyen la hipertensión

[123], la erupción de la piel [124,125] y la trombocitopenia [126]. Los pacientes con intoxicación por mercurio también pueden tener psicosis tóxica o, en casos más leves, depresión inesperada, ansiedad o irritabilidad [127-129]. La hipertensión, la erupción cutánea y la trombocitopenia no son características de los TEA [104]. Los niños con exposición prenatal o en la niñez temprana al mercurio típicamente tienen una disminución de la circunferencia de la cabeza [130]. Por el contrario, los pacientes con ASD a menudo tienen macrocefalia [131-134]. Las características clínicas adicionales de la intoxicación por mercurio y ASD se discuten por separado.

- 2. Comparación de la neuropatología:** los hallazgos patológicos en los cerebros de individuos que murieron como resultado de envenenamiento por mercurio incluyen atrofia grave y gliosis de la corteza calcarina; pérdida neuronal difusa y gliosis de las cortezas auditiva, motora y sensorial; extensa atrofia cerebelosa; desmielinización de las raíces nerviosas craneales novena y décima; y atrofia de la capa de células granulares del cerebelo con una preservación relativa de las células de Purkinje [90,135]. En comparación, los cerebros de los niños autistas examinados en la autopsia o con imágenes de resonancia magnética generalmente se agrandan en peso y volumen en comparación con los de los controles [136,137]. Los hallazgos adicionales incluyen neuronas inusualmente pequeñas, estrechamente empaquetadas y una mayor densidad de empaquetamiento celular en partes del sistema límbico, consistente con la reducción del desarrollo de este circuito; reducción en el número de células de Purkinje en el cerebelo, principalmente en los hemisferios inferiores posteriores; rara participación de células granulares; y la disrupción focal de la arquitectura cortical laminar en las cortezas de la mayoría de los niños pequeños con TEA, con datos que apoyan una probable desregulación de la formación de capas y la

diferenciación neuronal específica de la capa en los estados de desarrollo prenatales [136,138-140].

- 3. Mecanismos biológicos:** uno de los criterios para establecer la causalidad es que existe una explicación coherente que explica los hallazgos (es decir, un mecanismo biológico plausible) [35]. Aunque se han propuesto mecanismos biológicos para una asociación entre el timerosal y el ASD, la información en la que se basan las hipótesis es indirecta e incompleta [111]. No se ha demostrado que la exposición a timerosal en dosis bajas en humanos se asocie con efectos sobre el sistema nervioso [111]. Se han demostrado efectos del neurodesarrollo en algunas poblaciones para la exposición prenatal a bajas dosis de metilmercurio, pero no para la exposición postnatal [98]. No hay evidencia de que etilmercurio cause ninguno de los cambios fisiopatológicos que se sabe que están asociados con ASD. No se ha demostrado que la exposición al timerosal de las vacunas produzca niveles de mercurio asociados con respuestas tóxicas.
- 4. Estudios epidemiológicos:** múltiples estudios epidemiológicos grandes y bien diseñados [4,141-145] y revisiones sistemáticas [34,81,82,104,111,118] no respaldan una asociación entre las vacunas que contienen timerosal y los TEA [4,55,141-143,146] u otros trastornos del desarrollo. con la posible excepción de los tics [142,144,145,147]. La mayoría de estos estudios comparan el riesgo de desarrollar TEA entre los niños que recibieron vacunas que contienen timerosal con el riesgo de desarrollar TEA entre los niños que no recibieron vacunas que contienen timerosal. Se han utilizado métodos similares para detectar asociaciones entre la vacuna contra la gripe porcina y el síndrome de Guillain-Barré [66], la vacuna e intususcepción de Rotashield [67], y la vacuna MMR y la trombocitopenia inmune [68]. No se ha detectado ninguna asociación entre las vacunas que contienen timerosal y el ASD. Una revisión sistemática de 2014 de

tres estudios de cohortes (incluidos 718.200 niños) [142,143,145] y un estudio de casos y controles (que incluía 1008 niños) [146] no encontró relación entre el mercurio relacionado con la vacuna o la exposición al timerosal y el aumento del riesgo de TEA [70]. En los Estados Unidos y otros países, la incidencia de TEA continuó aumentando después de suspender el uso de las vacunas que contienen timerosal [4,55,148], una observación inconsistente con la hipótesis de que el aumento de la exposición a timerosal explica el aparente aumento de las tasas de ASD. El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la Organización Mundial de la Salud ha llegado a la conclusión de que la evidencia disponible respalda firmemente la seguridad del timerosal como conservante para las vacunas inactivadas y que no son necesarios estudios adicionales [81].

**V. NÚMERO DE ANTÍGENOS VACUNOS Y TEA:** La falta de pruebas de una asociación entre TEA y el número de antígenos vacunales administrados a los niños en los primeros dos años de vida se analiza por separado.

## **VI. VACUNAS Y OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS**

**F. Esclerosis múltiple:** existe la preocupación de que la hepatitis B u otras vacunas puedan desencadenar el inicio o la recaída de la esclerosis múltiple. Esto se discute por separado.

**G. Diabetes mellitus tipo 1:** aunque ha habido informes que describen una asociación temporal entre la recepción de vacunas o el momento de la primera dosis de vacuna y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 [149,150], no se establece ninguna asociación causal [151]. El informe que relaciona la diabetes mellitus tipo 1 comparó las tasas de diabetes y los esquemas de vacunación en varios países [149]. Tales estudios ecológicos pueden proporcionar la base para la hipótesis de que una vacuna está asociada con una enfermedad en particular, pero no proporcionan evidencia de la

asociación. Muchos factores pueden afectar las tasas de diabetes en países específicos (p. Ej., Predisposición genética, exposiciones ambientales, lactancia materna, etc.). Para proporcionar evidencia de una asociación entre una vacuna en particular y la diabetes mellitus, es necesario comparar el riesgo relativo de desarrollar un tipo 1 diabetes entre los niños que recibieron y no recibieron la vacuna en particular. Un metaanálisis de 2016 de 23 estudios de este tipo no encontró asociación entre la vacunación infantil de rutina y el desarrollo de diabetes tipo 1 [151]. La estimulación relacionada con la vacuna de la autoinmunidad de las células beta se ha sugerido como un mecanismo para la asociación propuesta entre las vacunas y el desarrollo de la diabetes. Los estudios observacionales no respaldan esta hipótesis [152,153].

**VII. BENEFICIOS PROBADOS DE LAS VACUNAS:** falta evidencia de una asociación entre las vacunas y el TEA o la enfermedad crónica [154]. Por otro lado, los beneficios de las vacunas son claros (figura 1). Varias enfermedades infecciosas que alguna vez estuvieron asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas se han eliminado casi por completo mediante el desarrollo, la distribución y la administración casi universal de vacunas protectoras (figura 2 y figura 3).

**VIII. CONSECUENCIAS DE LA RECHAZO VACUNA:** con la disminución de la incidencia de enfermedades que antes se podían prevenir con vacunas, es posible que los padres de niños pequeños no aprecien la posible gravedad o las graves consecuencias de las enfermedades. Los padres que carecen de tal apreciación pueden estar dispuestos a renunciar a las vacunas para sus hijos, en particular si los riesgos no probados son muy publicitados [155]. Cuando esto ocurre, las tasas de inmunización disminuyen y pueden producirse brotes de enfermedades infecciosas, como el sarampión y la tos ferina, con una morbilidad y mortalidad significativas. Las consecuencias del rechazo de la vacuna se discuten con mayor detalle por separado.

IX. **RECURSOS:** los siguientes sitios web brindan información adicional sobre vacunas y TEA, diabetes o esclerosis múltiple. Incluyen secciones sobre preguntas frecuentes que pueden ser útiles al discutir estos problemas con los padres.

- La Academia Estadounidense de Pediatría brinda una lista representativa de estudios que no encontraron asociación entre las vacunas o el timerosal y el ASD, pero advierte que la lista no es exhaustiva; enlaces a las publicaciones originales están incluidos.
- El Centro Nacional Australiano de Investigación y Vigilancia de Inmunización.
- La Coalición de Acción de Inmunización.
- Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.
- El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.

## I. RESUMEN

- La prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) parece haber aumentado desde la década de 1980. Gran parte de esta tendencia se explica por los cambios en la definición del caso y una mayor conciencia de ASD. No está claro si la incidencia real del autismo ha aumentado o no.
- El aumento real o percibido en los casos de TEA ocurrió en un momento en que también aumentó la cantidad de vacunas infantiles recomendadas. Los padres de niños con TEA y algunos profesionales identificaron una asociación temporal entre las inmunizaciones y la aparición de síntomas más evidentes de TEA en el segundo año de vida, lo que lleva a la especulación de que ciertas vacunas o constituyentes de la vacuna pueden desempeñar un papel en el desarrollo de TEA.
- Múltiples estudios epidemiológicos grandes y bien diseñados y revisiones sistemáticas no respaldan una asociación entre la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola y el ASD.
- De manera similar, múltiples estudios epidemiológicos grandes y bien diseñados y revisiones sistemáticas no respaldan una asociación entre el timerosal y el ASD.
- La administración de vacunas infantiles ha llevado a una disminución en la incidencia de enfermedades infantiles que pueden tener secuelas graves (figura 1). Retener las vacunas de un niño debido a un riesgo hipotético pone al niño en riesgo de una infección real que puede tener secuelas reales.



## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Department of Developmental Services. Changes in the population of persons with autism and pervasive developmental disorders in California's developmental services system: 1987 through 1998. A Report to the Legislature. California Health and Human Services, March 1, 1999. [http://www.dds.ca.gov/Autism/docs/autism\\_report\\_1999.pdf](http://www.dds.ca.gov/Autism/docs/autism_report_1999.pdf) (Accessed on October 05, 2011).
2. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001; 285:1183.
3. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347:1477.
4. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003; 112:604.
5. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322:460.
6. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, et al. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* 2003; 289:49.
7. McCormick MC. The autism "epidemic": impressions from the perspective of immunization safety review. *Ambul Pediatr* 2003; 3:119.
8. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2014; 63:1.

9. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016; 65:1.
10. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67:1.
11. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009; 65:591.
12. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:151.
13. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006; 117:1028.
14. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637.
15. Wakefield AJ, Montgomery SM. Autism, viral infection and measles-mumps-rubella vaccination. *Isr Med Assoc J* 1999; 1:183.
16. Bernard S, Enayati A, Redwood L, et al. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001; 56:462.
17. Bernard S, Enayati A, Roger H, et al. The role of mercury in the pathogenesis of autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2:S42.
18. Geier MR, Geier DA. Thimerosal in childhood vaccines, neurodevelopment disorders and heart disease in the United States. *J Am Physicians Surg* 2003; 8:6.

19. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228:660.
20. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 2009; 48:456.
21. Retraction--Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 2010; 375:445.
22. Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004; 363:750.
23. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *BMJ* 2011; 342:c5347.
24. Deer B. Secrets of the MMR scare . How the vaccine crisis was meant to make money. *BMJ* 2011; 342:c5258.
25. Deer B. Pathology reports solve "new bowel disease" riddle. *BMJ* 2011; 343:d6823.
26. Deer B. More secrets of the MMR scare. Who saw the "histological findings"? *BMJ* 2011; 343:d7892.
27. Deer B. Secrets of the MMR scare. The Lancet's two days to bury bad news. *BMJ* 2011; 342:c7001.
28. Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 2002; 55:84.
29. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism, Stratton K, Wilson CB, McCormick MC (Eds), The National Academies Press, Washington, DC 2001.
30. Offit, PA. Vaccines and autism. Immunization Action Coalition. [www.immunize.org/catg.d/p2065.htm](http://www.immunize.org/catg.d/p2065.htm) (Accessed on January 18, 2006).
31. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001; 108:E58.

32. Offit PA, Coffin SE. Communicating science to the public: MMR vaccine and autism. *Vaccine* 2003; 22:1.
33. Taylor B, Miller E, Lingam R, et al. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324:393.
34. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. A report of the Institute of Medicine, National Academies Press, Washington, DC 2004.
35. Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture. 1978. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1126.
36. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, et al. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci* 2000; 45:723.
37. Fernell E, Fagerberg UL, Hellström PM. No evidence for a clear link between active intestinal inflammation and autism based on analyses of faecal calprotectin and rectal nitric oxide. *Acta Paediatr* 2007; 96:1076.
38. Martin CM, Uhlmann V, Killalea A, et al. Detection of measles virus in children with ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia, enterocolitis and developmental disorder. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2:S47.
39. Afzal MA, Ozoemena LC, O'Hare A, et al. 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.
40. 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.

41. Katz SL. Has the measles-mumps-rubella vaccine been fully exonerated? *Pediatrics* 2006; 118:1744.
42. Cass H, Gringras P, March J, et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Arch Dis Child* 2008; 93:745.
43. Nagamitsu S, Matsuishi T, Kisa T, et al. CSF beta-endorphin levels in patients with infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27:155.
44. Gillberg C, Terenius L, Lönnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis. Spinal fluid levels in 24 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:780.
45. Gillberg C, Terenius L, Hagberg B, et al. CSF beta-endorphins in childhood neuropsychiatric disorders. *Brain Dev* 1990; 12:88.
46. Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:587.
47. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, van Engeland H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry* 1996; 39:1023.
48. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Weijnen FG, van Engeland H. Placebo-controlled acute dosage naltrexone study in young autistic children. *Psychiatry Res* 1995; 58:203.
49. Baird G, Pickles A, Simonoff E, et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2008; 93:832.
50. Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353:2026.
51. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002; 110:957.

52. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19:3632.
53. Patja A, Davidkin I, Kurki T, et al. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1127.
54. 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.
55. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006; 118:e139.
56. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, et al. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine* 2015; 33:2511.
57. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 2015; 313:1534.
58. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Correction of Description of MMR Vaccine Receipt Coding and Minor Errors in MMR Vaccine and Autism Study. *JAMA* 2016; 315:202.
59. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, et al. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan atlanta. *Pediatrics* 2004; 113:259.
60. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004; 364:963.

61. Mrozek-Budzyn D, Kiełtyka A, Majewska R. Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:397.
62. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, et al. Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine* 2016; 34:1335.
63. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, et al. The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine* 2012; 30:4292.
64. Wilson K, Mills E, Ross C, et al. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:628.
65. Institute of Medicine of the National Academies. Measles, mumps, and rubella vaccine. In: *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*, Stratton K, Ford A, Rusch E, Wright E (Eds), National Academies Press, Washington, DC 2011. p. 89.
66. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110:105.
67. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344:564.
68. Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84:227.

69. 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.
70. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014; 32:3623.
71. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD004407.
72. Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:572.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. American Academy of Family Physicians, American Academy of Pediatrics, Advisory Committee on Immunization Practices, Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:622, 631.
74. Miles JH, Takahashi TN. Lack of association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:1397.
75. Joint statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the United States Public Health Service (USPHS). *Pediatrics* 1999; 104:568.
76. Thimerosal in vaccines--An interim report to clinicians. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1999; 104:570.
77. Redwood L, Bernard S, Brown D. Predicted mercury concentrations in hair from infant immunizations: cause for concern. *Neurotoxicology* 2001; 22:691.
78. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001; 107:1147.



79. Cooper LZ, Katz SL. Ban on thimerosal in draft treaty on mercury: why the AAP's position in 2012 is so important. *Pediatrics* 2013; 131:152.
80. Orenstein WA, Paulson JA, Brady MT, et al. Global vaccination recommendations and thimerosal. *Pediatrics* 2013; 131:149.
81. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87:281.
82. Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83:287.
83. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349:1731.
84. Study fails to show a connection between thimerosal and autism. American Academy of Pediatrics. Posted May 16, 2003. [www.cispimmunize.org/pro/doc/Geiersummary.doc](http://www.cispimmunize.org/pro/doc/Geiersummary.doc) (Accessed on January 18, 2006).
85. Magos L. Review on the toxicity of ethylmercury, including its presence as a preservative in biological and pharmaceutical products. *J Appl Toxicol* 2001; 21:1.
86. Smith JC, Farris FF. Methyl mercury pharmacokinetics in man: a reevaluation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 137:245.
87. Magos L, Brown AW, Sparrow S, et al. The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol* 1985; 57:260.
88. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *J Pediatr* 2009; 155:495.
89. SUZUKI T, MIYAMA T, KATSUNUMA H. COMPARATIVE STUDY OF BODILY DISTRIBUTION OF MERCURY IN MICE AFTER SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF METHYL, ETHYL AND N-PROPYL MERCURY ACETATES. *Jpn J Exp Med* 1963; 33:277.

90. Amin-Zaki L, Majeed MA, Greenwood MR, et al. Methylmercury poisoning in the Iraqi suckling infant: a longitudinal study over five years. *J Appl Toxicol* 1981; 1:210.
91. Matheson DS, Clarkson TW, Gelfand EW. Mercury toxicity (acrodynia) induced by long-term injection of gammaglobulin. *J Pediatr* 1980; 97:153.
92. Rohyans J, Walson PD, Wood GA, MacDonald WA. Mercury toxicity following merthiolate ear irrigations. *J Pediatr* 1984; 104:311.
93. Pfab R, Mückter H, Roider G, Zilker T. Clinical course of severe poisoning with thiomersal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34:453.
94. HAY WJ, RICKARDS AG, McMENEMEY WH, CUMINGS JN. Organic mercurial encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963; 26:199.
95. Cinca I, Dumitrescu I, Onaca P, et al. Accidental ethyl mercury poisoning with nervous system, skeletal muscle, and myocardium injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43:143.
96. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003; 361:1686.
97. Davidson PW, Kost J, Myers GJ, et al. Methylmercury and neurodevelopment: reanalysis of the Seychelles Child Development Study outcomes at 66 months of age. *JAMA* 2001; 285:1291.
98. Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19:417.
99. Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, et al. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999; 10:370.
100. Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, et al. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004; 144:177.

101. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. Twenty-seven years studying the human neurotoxicity of methylmercury exposure. *Environ Res* 2000; 83:275.
102. Aschner M. Mercury toxicity. *J Pediatr* 2001; 138:450.
103. Kerper LE, Ballatori N, Clarkson TW. Methylmercury transport across the blood-brain barrier by an amino acid carrier. *Am J Physiol* 1992; 262:R761.
104. Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003; 111:674.
105. Stajich GV, Lopez GP, Harry SW, Sexson WR. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J Pediatr* 2000; 136:679.
106. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360:1737.
107. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008; 121:e208.
108. Mayo Medical Laboratories. Blood Mercury. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8618> (Accessed on February 26, 2017).
109. Mitkus RJ, King DB, Walderhaug MO, Forshee RA. A comparative pharmacokinetic estimate of mercury in U.S. Infants following yearly exposures to inactivated influenza vaccines containing thimerosal. *Risk Anal* 2014; 34:735.
110. US Food & Drug Administration. Thimerosal in Vaccines. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm096228.htm#guid> (Accessed on February 23, 2017).
111. Stratton K, Gable A, McCormick MC. Immunization Safety Review: Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders, National Academy Press, Washington, DC 2001.

112. Cave S. Mercury in medicine: Are we taking unnecessary risks? Hearing before the Committee on Government Reform, US House of Representatives, July 18, 2000.
113. Bradstreet J. Autism - Why the increased rates? One-year update. Hearing before the Committee on Government Reform, US House of Representatives, April 25, 2001. Available at: [www.gpo.gov/fdsys/pkg/CHRG-107hhr76856/pdf/CHRG-107hhr76856.pdf](http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CHRG-107hhr76856/pdf/CHRG-107hhr76856.pdf) (Accessed on April 05, 2012).
114. Skalny AV, Simashkova NV, Klyushnik TP, et al. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2017; 32:195.
115. Mohamed Fel B, Zaky EA, El-Sayed AB, et al. Assessment of Hair Aluminum, Lead, and Mercury in a Sample of Autistic Egyptian Children: Environmental Risk Factors of Heavy Metals in Autism. *Behav Neurol* 2015; 2015:545674.
116. Mostafa GA, Bjørklund G, Urbina MA, Al-Ayadhi LY. The levels of blood mercury and inflammatory-related neuropeptides in the serum are correlated in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2016; 31:593.
117. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 2003; 6:97.
118. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114:793.
119. Gadad BS, Li W, Yazdani U, et al. Administration of thimerosal-containing vaccines to infant rhesus macaques does not result in autism-like behavior or neuropathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112:12498.
120. Kark RA, Poskanzer DC, Bullock JD, Boylen G. Mercury poisoning and its treatment with N-acetyl-D,L-penicillamine. *N Engl J Med* 1971; 285:10.
121. Eto K. Minamata disease. *Neuropathology* 2000; 20 Suppl:S14.

122. Korogi Y, Takahashi M, Hirai T, et al. Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease). *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1127.
123. Torres AD, Rai AN, Hardiek ML. Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature. *Pediatrics* 2000; 105:E34.
124. Boyd AS, Seger D, Vannucci S, et al. Mercury exposure and cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:81.
125. Dantzig PI. A new cutaneous sign of mercury poisoning? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1109.
126. Fuortes LJ, Weismann DN, Graeff ML, et al. Immune thrombocytopenia and elemental mercury poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:449.
127. Maghazaji HI. Psychiatric aspects of methylmercury poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:954.
128. Ross WD, Sholiton MC. Specificity of psychiatric manifestations in relation to neurotoxic chemicals. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1983; 303:100.
129. Powell TJ. Chronic neurobehavioural effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Inj* 2000; 14:797.
130. Ramirez GB, Cruz MC, Pagulayan O, et al. The Tagum study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infants' hair. *Pediatrics* 2000; 106:774.
131. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003; 290:337.
132. Davidovitch M, Patterson B, Gartside P. Head circumference measurements in children with autism. *J Child Neurol* 1996; 11:389.
133. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:282.

134. Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, et al. Autism and macrocephaly. *Lancet* 1997; 349:1744.
135. Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB, et al. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 1998; 338:1672.
136. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2:S12.
137. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 57:245.
138. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, et al. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report. *Am J Psychiatry* 1986; 143:862.
139. Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121 ( Pt 5):889.
140. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med* 2014; 370:1209.
141. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, et al. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003; 25:101.
142. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112:1039.
143. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290:1763.
144. Heron J, Golding J, 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.

145. Andrews N, Miller E, Grant A, et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114:584.
146. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010; 126:656.
147. Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007; 357:1281.
148. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:19.
149. Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of type 1 diabetes mellitus occurring 2-4 years after vaccination is consistent with clustering after infections and progression to type 1 diabetes mellitus in autoantibody positive individuals. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:495.
150. Classen DC, Classen JB. The timing of pediatric immunisation and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infectious Dis Clin Pract* 1997; 6:449.
151. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, et al. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2016; 59:237.
152. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22:1694.
153. Blom L, Nyström L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1991; 34:176.

154. Levitsky LL. Childhood immunizations and chronic illness. *N Engl J Med* 2004; 350:1380.
155. Smith MJ, Ellenberg SS, Bell LM, Rubin DM. Media coverage of the measles-mumps-rubella vaccine and autism controversy and its relationship to MMR immunization rates in the United States. *Pediatrics* 2008; 121:e836.



TABLA 1

Influenza vaccine information - United States, 2017-2018 influenza season\*

Vaccine†	Trade name	Manufacturer	Presentation	Mercury content from thimerosal (mcg Hg/0.5 mL dose)	Ovalbumin content (mcg/0.5 mL dose)‡	Age indications	Number of doses	Latex	Route
IIV4	Fluzone Quadrivalent	Sanofi Pasteur	0.25 mL, single-dose syringe	0	<=	6 through 35 months	1 or 2§	No	IM¶
			5 mL, multi-dose vial	25	<=	≥6 months	1 or 2§	No	IM¶
			0.5 mL, single-dose syringe	0	<=	≥3 years	1 or 2§	No	IM¶
			0.5 mL, single-dose vial	0	<=	≥3 years	1 or 2§	No	IM¶
								IM¶	
IIV4	Fluzone Quadrivalent	GlanctheLine	0.5 mL, single-dose syringe	0	<0.05	≥6 months	1 or 2§	No	IM¶
IIV4	Fluzel Quadrivalent	BQ Biomedical Corp. of Quebec (distributed by GlanctheLine)	0.5 mL, single-dose syringe	0	<0.3	≥6 months	1 or 2§	No	IM¶
			5 mL, multi-dose vial	<25	<0.3	≥6 months	1 or 2§	No	IM¶
cIIV4	Flucelva Quadrivalent	Seqirus	0.5 mL, single-dose syringe	0	4	≥4 years	1 or 2§	No	IM¶
			5 mL, multi-dose vial	25	4	≥4 years	1 or 2§	No	IM¶
IIV3	Fluzone	Seqirus	0.5 mL, single-dose syringe	53	53	≥4 years	1 or 2§	Yes†	IM¶
			5 mL, multi-dose vial	25	53	≥4 years	1 or 2§	No	IM¶
IIV3	Afluria	Seqirus	0.5 mL, single-dose syringe	0	<1	≥5 years	1	No	IM¶,***
			5 mL, multi-dose vial	24.5	<1	≥5 years	1	No	IM¶,***
IIV4	Afluria Quadrivalent	Seqirus	0.5 mL, single-dose syringe	0	<1	≥18 years	1	No	IM¶,***
			5 mL, multi-dose vial	24.5	<1	≥18 years	1	No	IM¶,***
IIV3	Flublok	Protein Sciences	0.5 mL, single-dose vial	0	0	≥18 years	1	No	IM¶
IIV4	Flublok Quadrivalent	Protein Sciences	0.5 mL, single-dose vial	0	0	≥18 years	1	No	IM¶
IIV4-ID**	Fluzone Intradermal Quadrivalent	Sanofi Pasteur	0.1 mL, single-dose microinjection system	0	<=	18 through 64 years	1	No	ID¶
IIV3	Fluzel**	Seqirus	0.5 mL, single-dose syringe	0	<0.4 mcg	≥63 years	1	Yes†	IM¶
IIV3-ID**	Fluzone High-Dose	Sanofi Pasteur	0.5 mL, single-dose syringe	0	<=	≥63 years	1	No	IM¶
LIV4	FLUCELVAC Quadrivalent	MedImmune	<b>The Advisory Committee on Immunization Practices recommends against use of LAVV for the 2017-2018 influenza season in the United States.</b>						

IIV4: inactivated influenza vaccine, quadrivalent; cIIV4: cell culture-based inactivated influenza vaccine, quadrivalent; IIV3: inactivated influenza vaccine, trivalent; IIV3-ID: recombinant influenza vaccine, trivalent; IIV4-ID: inactivated influenza vaccine, quadrivalent intradermal; IIV4-ID: inactivated influenza vaccine, quadrivalent-high dose; LAVV: live attenuated influenza vaccine, quadrivalent; IM: intramuscular; ID: intradermal.

\* Immunization providers should check US Food and Drug Administration (FDA)-approved prescribing information for 2017-2018 influenza vaccines for the most complete and updated information, including (but not limited to) indications, contraindications, warnings, and precautions. Package inserts for United States-licensed vaccines are available at [www.fda.gov/oc/ohrt/influenza-vaccines/seasonal-influenza-vaccines/013011.htm](http://www.fda.gov/oc/ohrt/influenza-vaccines/seasonal-influenza-vaccines/013011.htm).

† Trivalent influenza vaccines contain three different vaccine viral antigens, one each from an influenza A (H1N1) virus, an influenza A (H3N2) virus, and an influenza B virus. Quadrivalent influenza vaccines contain the same three antigens as trivalent vaccines, along with an antigen from a second influenza B vaccine virus strain.

‡ Data on maximum ovalbumin content are supplied in package inserts of certain vaccines. Persons with a history of egg allergy may receive any influenza vaccine. (Refer to UpToDate topic on influenza vaccination in individuals with egg allergy.)

§ Ovalbumin content not listed in package insert. Data supplied by Sanofi Pasteur medical information (1-800-823-2463, or email, [MSI@sanofi-pasteur.com](mailto:MSI@sanofi-pasteur.com)).

¶ Refer to UpToDate content on seasonal influenza vaccination in children for details of the schedule for children six months through eight years.

\*\* For adults and older children, the recommended site of vaccination is the deltoid muscle. The preferred site for infants and young children is the anterolateral aspect of the thigh.

† Information not included in package insert. Because the vaccine seed strain used to make Fluzelva is passaged in eggs, traces of ovalbumin may be present. Fluzelva is estimated to contain <50 femtograms ( $5 \times 10^{-14}$  mg) of total egg protein (of which ovalbumin is a fraction) per 0.5 mL dose of Fluzelva.

† Syringe tip cap may contain natural rubber latex.

\*\*\* For adults 18 through 64 years of age, Afluria may be administered by IM injection with the FDA-approved Pharmed (Staxo) needle-free injection device or with a sterile needle and syringe.

¶¶ A 0.5 mL dose contains 3 mcg of each vaccine antigen (36 mcg total).

¶§ The preferred injection site is over the deltoid muscle. Fluzone intradermal is administered using the delivery system included with the vaccine.

<= Ovalbumin content not listed in package insert.

§§ A 0.5 mL dose contains 60 mcg of each vaccine antigen (180 mcg total).

Data from:

- Grothkopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2017; 66:1.
- US Food and Drug Administration. Complete list of vaccines licensed for immunization and distribution in the US. Available at: [www.fda.gov/oc/ohrt/influenza-vaccines/seasonal-influenza-vaccines/013011.htm](http://www.fda.gov/oc/ohrt/influenza-vaccines/seasonal-influenza-vaccines/013011.htm). (Accessed on January 18, 2018).

TABLA 2

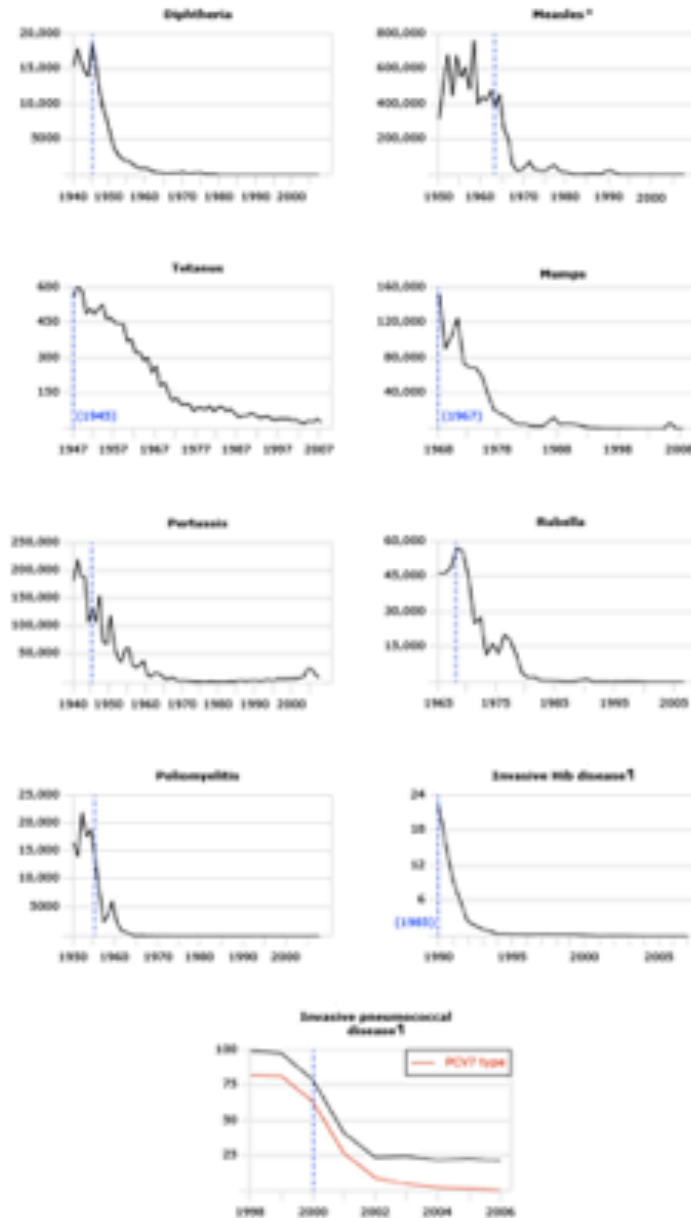
### Characteristic findings in patients with mercury poisoning versus autism

Finding	Mercury poisoning	Autism spectrum disorder
Motor	Ataxia	Repetitive behaviors
Vision	Bilateral visual field constriction	None
Speech	Dysarthria	Delayed speech, echolalia
Sensory	Peripheral neuropathy, paresthesias	Decreased responsiveness to pain
		Hyperacusis, hypersensitivity to other sensory stimuli
Psychiatric	Toxic psychosis; in mild cases, nonspecific depression, anxiety, irritability	Socially aloof, insistence on sameness
Head size	Small	Large
Other	In chronic mercury toxicity: hypertension, skin eruption, thrombocytopenia	Seldom seen

*Adapted from Nelson, KB, Bauman, ML. Thimerosal and autism? Pediatrics 2003; 111:674.*

FIGURA 1

Effectiveness of routine childhood immunizations



Cases of disease except as otherwise indicated for invasive Hib disease and invasive pneumococcal disease<sup>‡</sup>. Dashed blue lines indicate the approximate date of routine childhood immunization against the disease.

Hib: Haemophilus influenzae type b; PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.

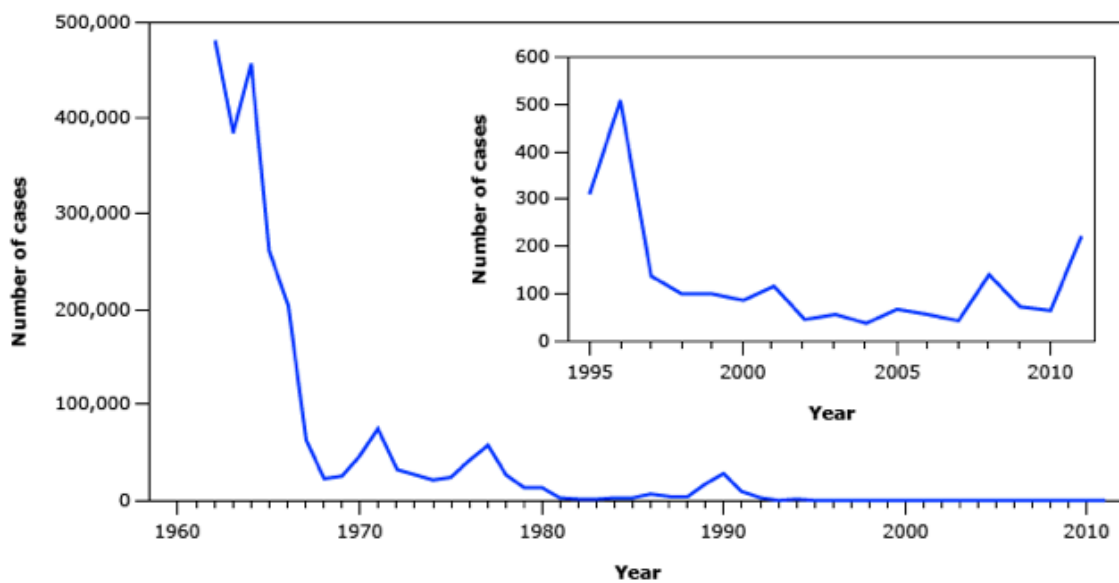
\* The time period for this graph precedes the measles outbreaks that occurred across the United States during and after 2008.

‡ Incidence per 100,000 children under five years of age.

Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 11<sup>th</sup> ed. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L (Eds). Public Health Foundation, Washington DC 2009.

FIGURA 2

### Number of measles cases – United States, 1962 to 2011

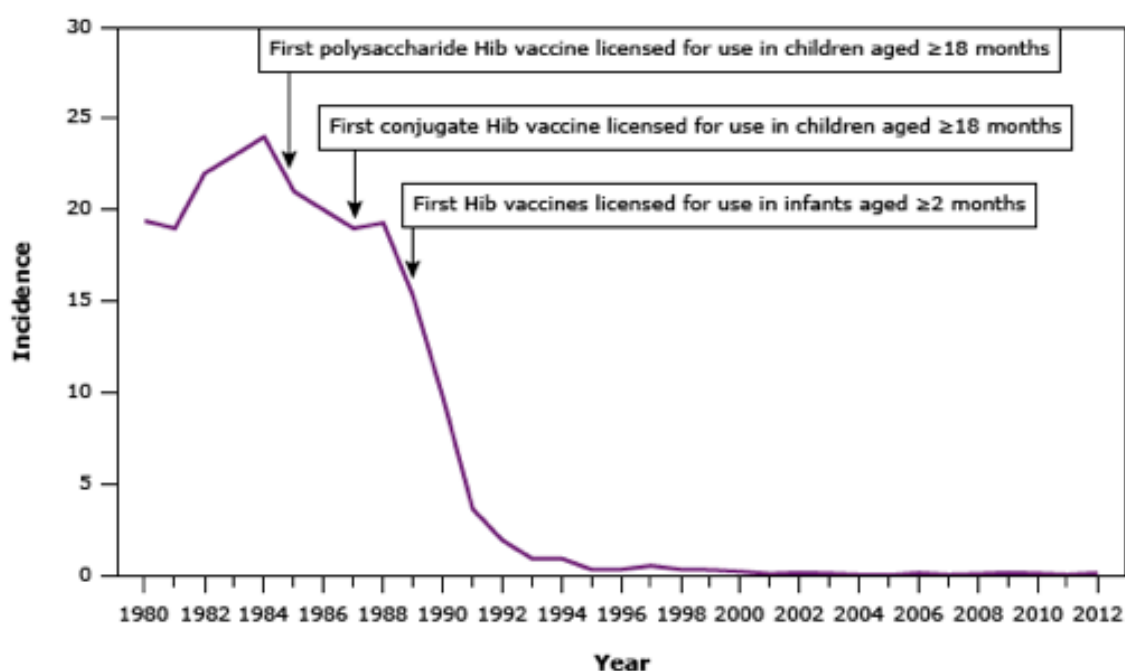


Measles data provided were reported voluntarily to the Centers for Disease Control and Prevention from state health departments.

Reproduced from: McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1.

FIGURA 3

**Estimated annual incidence\* of invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in children aged <5 years - United States 1980 to 2012**



\* Per 100,000 population.

Reproduced from: Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1.