

¿Se ha exculpado totalmente a la vacuna triple vírica?

Tras un informe de Andrew Wakefield et al¹, quienes señalaron en 1998 el comienzo de un síndrome de hiperplasia de los ganglios linfáticos ileales y colitis inespecífica, acompañado de un trastorno generalizado del desarrollo, poco después de haber administrado la vacuna triple vírica a 8 niños, se inculcó a la vacuna como causante de trastornos del espectro autista (TEA). En informes posteriores se trabajó sobre esta teoría y varios laboratorios afirmaron haber detectado el virus sarampiñoso o su genoma en muestras de biopsias intestinales y en células mononucleares de sangre periférica en niños autistas²⁻⁴. En otros estudios se describió la presencia de niveles elevados de anticuerpos antisarampión en niños con autismo⁵. En el presente número de la revista, D'Souza et al exponen sus meticulosos estudios de laboratorio donde se refutan estas afirmaciones y se explican los errores que conducen a ellas⁶.

En un corto plazo tras el informe inicial de Wakefield et al, muchos progenitores del Reino Unido y Estados Unidos optaron por rechazar la administración de la vacuna triple vírica a sus hijos. Una explicación ofrecida por los autores originales consistió en que la administración simultánea de la vacuna triple vírica podía producir una respuesta inmunitaria anormal, con infección persistente y aumento de la permeabilidad del aparato digestivo inflamado. Estas circunstancias permitirían el transporte de péptidos de tipo opiáceo al sistema nervioso central, lo que originaría síndromes autistas⁷. Estas afirmaciones ocurrían en unos momentos en que iban en aumento los casos de niños con TEA en Estados Unidos. Dado que el comienzo se producía a menudo simultáneamente con la administración de la vacuna a los 12-18 meses, ello llevó a la convicción de que existía una relación causal, y no una simple coincidencia. A pesar de los múltiples estudios epidemiológicos posteriores que demostraron la nulidad de esta hipótesis, y a pesar también del amplio uso de la vacuna desde 1971, estos temores persistieron en Estados Unidos hasta fines de 1999 y comienzos de 2000, cuando la American Academy of Pediatrics y el US Public Health Service recomendaron eliminar el timerosal como conservante en las vacunas pediátricas multidosas. En Estados Unidos, las incriminaciones se trasladaron rápidamente desde vacunas triples víricas al mercurio, uno de los principales componentes del timerosal (en realidad, etil-mercurio, no metil-mercurio, al que se había atribuido la toxicidad para el sistema nervioso central). En cambio, en el Reino Unido se ha seguido inculcando a la vacuna triple vírica. Aunque el sarampión endémico ha sido erradicado de Estados Unidos por el amplio cumplimiento de la pauta de dos dosis de vacuna triple vírica⁸, un reciente brote en Indiana demostró la vulnerabilidad de los niños pequeños no vacunados, cuando se introduce el virus importado de un país con endemia sarampiñosa⁹.

Para tratar de aclarar estas cuestiones, y con la esperanza de recuperar la confianza del público hacia los programas de vacunación, la American Academy of Pediatrics¹⁰ y el Institute of Medicine of the National Academy of Science¹¹ revisaron de modo independiente la información disponible sobre la vacuna triple vírica y el autismo. La Pediatric Academy's Review Conference concluyó que "las pruebas disponibles no apoyan la hipótesis de que la vacuna triple vírica causa autismo o trastornos afines, o enfermedad inflamatoria intestinal". El Institute of Medicine concluyó que "el conjunto de pruebas epidemiológicas conduce a rechazar una relación causal entre la vacuna triple vírica y el autismo".

Dado que estas dos principales valoraciones se enfocaron sobre la epidemiología, se mantenía la presunta relación entre la persistencia del virus del sarampión y el TEA. Wakefield había sugerido que, a diferencia de la vacuna triple vírica trivalente, la vacuna monovalente antisarampión sería inocua y aceptable. A consecuencia de ello, en el Reino Unido muchos padres reclamaron la vacuna monovalente y, cuando no estaba disponible, rechazaron la vacunación. La cobertura de la vacuna triple vírica disminuyó desde más del 90%, antes del artículo de 1998, hasta menos del 80% seis años más tarde.

A falta de una refutación en el laboratorio de las publicaciones que afirmaban la detección de componentes del virus sarampiñoso en las células mononucleares de sangre periférica y en muestras biopsias de la pared intestinal, la etiología de la vacuna triple vírica del TEA conservó su credibilidad entre quienes la proponían. Por lo tanto, los estudios realizados por D'Souza et al tienen una gran importancia. Esencialmente, estos autores han demostrado que los laboratorios que hallaron componentes sarampiñosos se hallaban en un error. Los estudios de D'Souza et al se realizaron, repitieron y documentaron de un modo irreprochable para poner de manifiesto los sofismas de estos primeros informes, así como sus motivos. Con las técnicas de que disponían y las pruebas perfeccionadas en sus laboratorios, pusieron de relieve las reacciones falsas positivas en las muestras de los grupos de TEA y de control utilizadas con anterioridad. Mediante estos avances analíticos pudieron eliminar estos falsos positivos y demostrar que "en ninguna muestra de sujetos con TEA o de control se hallaron ácidos nucleicos de cualquier gen del virus del sarampión"⁶. Como prueba adicional de sus investigaciones, analizaron los anticuerpos antisarampión en sus propios grupos de TEA y de control en Montreal (54 y 34 pacientes, respectivamente), sin que hubiera diferencia en los títulos entre ambos grupos. Casi simultáneamente, otro grupo de investigadores ha publicado estudios similares en los que se demostraba así mismo la falta de cualquier secuencia del genoma vírico sarampiñoso en

sangre en los niños con TEA que habían recibido la vacuna triple vírica¹². Es de esperar que los resultados de estos dos laboratorios sean suficientes para convencer a quienes mantienen la creencia de que la vacuna triple vírica causa trastornos del espectro autista o enfermedad inflamatoria intestinal de que esta hipótesis ya no puede sustentarse actualmente. En realidad, en una tercera demostración de laboratorio, no publicada, se señala que los errores en los estudios que afirmaban haber detectado productos del virus sarampiñoso se presentaron en 2001 ante el United States Congress Committee on Government Reform¹³, cuando las muestras codificadas que contenían ARN sarampiñoso de células cultivadas y de ratones transgénicos se enviaron a los laboratorios responsables y éstos los identificaron incorrectamente en dos envíos diferentes. El Dr. Michael Oldstone, de Scripps Institute en La Jolla, California, remitente de estas muestras codificadas, señaló que, sobre la base de estos resultados, “su expediente de rendimiento no sería aceptable para otorgar el diploma acreditativo a un laboratorio clínico”¹⁴.

Naturalmente, resta la cuestión de efectuar una investigación de laboratorio igualmente meticulosa para explorar el posible papel del etil-mercurio del timerosal en la etiología de los trastornos del espectro autista. A pesar de que desde hace 4-5 años se ha eliminado cualquier vestigio de timerosal en todas las vacunas pediátricas, con la excepción de la vacuna antigripal, sigue aumentando el número de casos de TEA. El reto que afrontan los National Institutes of Health, los Centers for Disease Control, la Food and Drug Administration y los laboratorios no gubernamentales consiste en resolver este problema con una mayor aportación de fondos, personal y tiempo.

SAMUEL L. KATZ, MD
Division of Pediatrics Disease, Duke University Medical
Center, Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wakefield AJ, March SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoidnodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children [retractación en *Lancet*. 2004;363:750]. *Lancet*. 1998;351:637-41.
2. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci*. 2000;45:723-9.
3. Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol*. 2002;55:84-90.
4. Martin CM, Uhlmann V, Killalea A, Sheils O, O'Leary JJ. Detection of measles virus in children with ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia, enterocolitis and developmental disorder. *Mol Psychiatry*. 2002;7(suppl 2):S47-8.
5. Singh VK, Jensen RL. Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol*. 2003;28:292-4.
6. D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ. No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2006;118:1664-75.
7. Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles, mumps, rubella vaccine; through a glass, darkly. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 2000;19:1-19; discusión 284-92.
8. Katz SL, Hinman AF. Summary and conclusions: measles elimination meeting, 16-17 March 2000. *J Infect Dis*. 2004;189(suppl 1):S43-7.
9. Parker AA, Staggs W, Dayan GH, et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med*. 2006;355:447-55.
10. Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics*. 2001;107(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/5/e84
11. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Immunization safety review: measles-mumps-rubella vaccine and autism. Washington DC: National Academy Press; 2004.
12. Afzal MA, Ozoemena LC, O'Hare A, Kidger KA, Bentley ML, Minor PD. Absence of detectable measles virus genome sequence in blood of autistic children who have had their MMR vaccination during the routine childhood immunization schedule of UK. *J Med Virol*. 2006;78:623-30.
13. Gershon MD. House of Representatives, Committee on Government Reform. 107th Cong, 1st Sess (2001). Serial No. 107-29; 74-7, 178-89.
14. Oldstone MBA. House of Representatives, Committee on Government Reform. 107th Cong, 1st Sess (2001). Serial No. 107-29; 193-4.