

CONSEJERÍA DE SALUD

Eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento quelante en niños autistas

Informe 10 / 2005

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía
Informe Corto

Eficacia, efectividad y
seguridad del tratamiento
quelante en niños autistas

“Plausibilidad biológica de la efectividad del
tratamiento quelante en niños autistas”

Sevilla, mayo 2005

Informe 10 / 2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: María Ángeles Gozalbes y Román Villegas Portero.

Documentación: Antonio Romero Tabares y María Jesús Pérez Díaz.

DEPÓSITO LEGAL: SE-1355-06

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	4
INTRODUCCIÓN.....	6
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
CONSIDERACIONES generales.....	13
Trastornos del Espectro Autista	13
Evaluación y diagnóstico.....	13
Fuentes de Hg en el medio ambiente	13
Tratamiento quelante	14
Tratamiento actual en los niños y niñas autistas.....	14
RESULTADOS	16
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS	22
ANEXO 1	26
Estrategía de búsqueda para la primera pregunta.....	26
Estrategía de búsqueda para la segunda pregunta	26

RESUMEN EJECUTIVO

Título: Eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento quelante en niños autistas.

Autores: María Ángeles Gozalbes. Román Villegas Portero.

Solicitado por: SAS. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

Fecha de inicio: 24/04/2005

Fecha de finalización: 14/06/2005

Resumen:

En la actualidad, se propugna una etiología multicausal de los Trastornos del Espectro Autista (TEA). Identificándose las alteraciones genéticas, como un factor etiológico, probabilístico aunque no determinante, capaz de interactuar con factores medioambientales. Los factores medioambientales que podrían intervenir en el periodo gestacional y/o perinatal, son los metales pesados, y especialmente el Hg (los mas discutidos como agentes etiológicos). A pesar de que la hipótesis de los metales pesados (Hg, plomo, cadmio, etc.) como factor tóxico, capaz de intervenir en el desarrollo de los TEA, no está confirmada, la quelación se está ofreciendo como tratamiento.

El objetivo general de este informe es revisar y sintetizar la evidencia científica disponible de la quelación como tratamiento, o parte del tratamiento, del autismo.

Para la localización de la literatura científica, se consultaron las bases referenciales *PreMEDLINE*, *MEDLINE*, *CINHAL*, hasta mayo 2005. Ante la posibilidad de un resultado escaso, o nulo, en la búsqueda planteamos una segunda estrategia para aportar evidencia científica acerca de los factores etiológicos asociados al autismo y, concretamente, si la exposición medioambiental a metales pesados como el Hg, es causa de autismo o de empeoramiento de sus síntomas. De esta forma, poder concluir sobre la plausibilidad biológica de la eficacia y efectividad del tratamiento quelante en este colectivo: 1) inicialmente exploratoria y centrada en localizar revisiones, dirigida a actualizar el conocimiento de los distintos factores asociados al autismo; y tras ella, 2) una estrategia de búsqueda específica sobre el Hg y amalgama de Ag-Hg como factores etiológicos del autismo. Se realizó una búsqueda a partir de las referencias bibliográficas de los artículos localizados. En base a lo novedoso de la propuesta terapéutica, la búsqueda se realizó sin restricción alguna en cuanto a fecha e idioma, etc. En los criterios de selección, en cuanto al tipo de diseño y formato de los estudios, igualmente, no se planteó restricción alguna, procediéndose a la lectura de todos ellos (al menos, el resumen), y al análisis de los estudios observacionales encontrados.

El resultado de la búsqueda para la pregunta central de este informe (¿Cuál es la seguridad, eficacia y efectividad de la quelación en el tratamiento o como parte del tratamiento del autismo?), fue nulo en cuanto a ensayos aleatorios, doble ciego controlados con placebo. Los resultados de la búsqueda sobre factores etiológicos asociados al autismo, fueron escasos. Tanto los estudios como las revisiones localizadas, señalaban las alteraciones genéticas y el Hg como factores etiológicos mas estudiados. La relación causal entre el Hg y autismo no fue apoyada con consistencia por ningún estudio.

Conclusiones:

1. En el momento actual, no existe evidencia científica a cerca de la eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento, o como parte del tratamiento, de los TEA. Para poder concluir acerca de su eficacia, efectividad y seguridad es necesario disponer de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyan medidas de resultado que muestren los efectos del tratamiento quelante con respecto a la mejoría del cuadro clínico y la calidad de vida, en los pacientes con enfermedad autista.

2. No están establecidos suficientemente los factores etiológicos del autismo, y aún está por demostrar el factor medioambiental como causa del mismo. No existe suficiente evidencia de que la exposición medioambiental a metales pesados (como el Hg, presente en algunos alimentos, amalgamas dentales, etc.) sea causa o empeore los síntomas del autismo.

3. Ante la falta de evidencia sobre una posible relación causal entre los metales pesados y el autismo, concluimos en la falta de plausibilidad biológica del tratamiento quelante como tratamiento en los niños con autismo.

5. Finalmente, no estaría justificada la retirada de las obturaciones de amalgama de plata para proceder a un tratamiento quelante, del que no se ha demostrado, tan siquiera, su eficacia.

INTRODUCCIÓN

Trastornos del Espectro Autista (TEA)¹, es un término, relativamente reciente (DSM-IV, 1994), que engloba al autismo y sus variantes. Los TEA se reflejan en la alteración cualitativa de tres áreas fundamentales del desarrollo de la persona: 1) alteración del desarrollo de la interacción social recíproca, 2) alteración de la comunicación verbal y no-verbal y 3) desarrollo de un repertorio restringido de intereses y comportamientos. Se alteran con distinta gravedad y tienen una presentación clínica particular en cada individuo.

Una reciente revisión sobre epidemiología y causas del autismo (Medical Research Council, 2001), pone de manifiesto la dificultad de establecer cifras de prevalencia e incidencia, por las diferencias metodológicas existentes entre los estudios y los cambios producidos en los últimos años sobre criterios diagnósticos de la enfermedad. Esta última circunstancia, los cambios de criterios diagnósticos y la consideración de un espectro de trastornos mas amplio, ha sido relacionada con la observación de una tendencia creciente en la incidencia del autismo. Las razones de este incremento son discutidas y existen autores que lo relacionan con el aumento de exposición a tóxicos medioambientales, presentes de forma creciente en nuestra vida cotidiana (Wing, 2002) (metales pesados en alimentos, medicamentos, etc).

No hay datos de prevalencia en población adulta, y en niños parece estar infraestimada: aproximadamente 6 niños de cada 1.000 por debajo de 8 años. La población masculina se ve afectada en una proporción de 4:1 con respecto a la femenina. La incidencia del autismo es la misma en todas las clases sociales y en las diferentes culturas estudiadas (Medical Research Council, 2001).

El desarrollo de herramientas de evaluación sistemática, permitiría superar las diferencias de criterios diagnósticos basados exclusivamente en el juicio clínico, con el objetivo de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, además de permitir estudios de prevalencia que identifique la verdadera carga de la enfermedad (Medical Research Council, 2001).

Con relación a las herramientas de evaluación de los TEA, la Consejería de Salud ha editado, recientemente, la guía: "Trastornos del espectro autista, guía para su detección precoz" (Consejería de Salud, 2005) como fruto de la coordinación entre la Federación de autismo de Andalucía, Organización Sanitaria (Servicio Andaluz de Salud y Dirección General de Salud Pública y Participación) y la Universidad de Sevilla. El objetivo de esta coordinación es mejorar la calidad de la atención de los

¹ Para facilitar la lectura, del informe, utilizaremos el término Autismo o TEA indistintamente, entendiéndolo por ambos el conjunto de trastornos del espectro autista.

servicios y, además, articular el mejor apoyo para los pacientes y su entorno, que se pueda prestar también desde las asociaciones.

Las señales de alerta del autismo, son detectables alrededor de los 18 meses de vida, aunque el diagnóstico de este trastorno, hasta ahora, se suele realizar en torno a los 36 meses. En la última década, una de las líneas de investigación, dentro del ámbito de los TEA, se ha centrado en determinar cuáles serían las señales de alarma que, ya desde edades tempranas, podrían identificar a un niño de alto riesgo.

Consecuentemente, es una tarea importante incorporar al conocimiento, de los profesionales que llevan a cabo el seguimiento de salud infantil (comúnmente llamado programa del niño sano), de dichas señales de alerta o indicadores de riesgo para la detección precoz del autismo.

Con relación a la etiología, la tesis que relacionaba las actitudes y las actuaciones de los padres y las madres y el origen del autismo se ha abandonado, propugnándose un mecanismo causal biológico, aún no establecido (Medical Research Council, 2001). En la actualidad, y desde que se identificó un componente genético (Bailey, 1995), son numerosos los autores que han investigado sobre la participación de determinados genes (IMGSAC, 1998; Philippe, 1999; Barret, 1999; Risch, 1999; Bass, 2000) en los trastornos autistas. No obstante, estos genes no parecen ser determinantes en la aparición del autismo y los autores hablan de susceptibilidad genética que podría interactuar con posibles factores medioambientales.

Respecto al momento de actuación de los posibles factores medioambientales, podrían intervenir en el periodo gestacional, o en el periodo perinatal. Entre los factores medioambientales, son los metales pesados, y especialmente el mercurio (Hg), los más discutidos como agentes etiológicos. La fuente de las posibles exposiciones a metales pesados durante el embarazo serían: consumo de pescado con alto nivel de Hg, cadmio, etc., uso de cosméticos que contienen Hg, obturaciones dentales de amalgamas² que contienen plata (Ag) y Hg u otros metales pesados, y Rho Inmunoglobulinas. En los primeros meses de vida del lactante, se ha relacionado con el Hg contenido en el Timerosal, que se usa como conservante en algunas vacunas.

En el estado de conocimiento actual, no existe ningún tratamiento médico, educativo o de cualquier otro tipo, que «cure el autismo», siendo hasta ahora el enfoque multidisciplinar el más adecuado para mejorar la integración de los niños y niñas con TEA.

Sin embargo, conviene señalar la existencia de una variada oferta de terapias que se presentan a los familiares como opciones de cura o mejoría del autismo. Terapias basadas en alergias a elementos naturales (diversos tipos de dietas), y otras basadas en un tratamiento exclusivamente mediante estimulación sensorial, estimulación motora o tratamiento con animales.

² *Amalgama de Ag es una aleación de Hg, con uno o más metales que, cuando está recién preparada, es una pasta blanda plateada que se endurece posteriormente constituyéndose una estructura cristalina. Se utiliza para empastes dentales.*

A pesar de que la hipótesis de los metales pesados (Hg, plomo, cadmio, etc.) como factor tóxico, capaz de intervenir en el desarrollo de los TEA no está confirmada, la quelación³ se está ofreciendo como tratamiento asociado a dietas (nutrición ortomolecular, dieta de carbohidratos específicos y alimentación biológica).

En este contexto, se le plantea a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias una pregunta, sobre la seguridad, eficacia y efectividad del tratamiento quelante en niños con TEA, ya que hay padres de niños con autismo que han solicitado al Servicio Andaluz de Salud, la retirada de las obturaciones dentales de amalgama de plata de sus hijos y la sustitución de las mismas por otros materiales exentos de metales pesados para proceder al tratamiento quelante de sus hijos.

³ La quelación es un tratamiento basado en la propiedad de algunos compuestos químicos, llamados agentes quelantes, de secuestrar metales pesados de dos valencias, u otras sustancias, e incorporarlos a complejos orgánicos no disociables. Posteriormente el metal o la sustancia tóxica quelada es eliminada por la orina.

JUSTIFICACIÓN

Este informe de evaluación surge de la necesidad, planteada por los facultativos de la Unidad de Estomatología del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, de dar respuesta a la solicitud de algunos padres de niños autistas, los cuales solicitan para sus hijos que les sean retirados las actuales obturaciones dentales de amalgama metálica y cambiadas por otras a base de composites (polímeros plásticos), por ser la Ag y el Hg presentes en las amalgamas, según los padres de los niños, detonantes o perturbadores de la enfermedad.

OBJETIVOS

El objetivo general del informe es revisar y sintetizar la evidencia científica disponible de la quelación como tratamiento, o parte del tratamiento, del autismo.

Para operativizar nuestro objetivo hemos formulado las siguientes preguntas:

¿Cuál es la seguridad, eficacia y efectividad de la quelación en el tratamiento o como parte del tratamiento del autismo?

¿Cuáles son los factores etiológicos asociados al autismo?, ¿en qué medida existe asociación de la exposición medioambiental a metales pesados y el autismo?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se consultaron las siguientes bases referenciales, entre la primera fecha disponible y la última actualización de 2005:

1. PreMEDLINE (mediante PubMed)
2. MEDLINE
3. CINHALL
4. EMBASE *Evidence Based Medicine*
5. EMBASE *Pharmacoeconomics & Disease Management*
6. Current Contents

Las estrategias de búsqueda en estas bases se exponen en el Anexo I.

Se exploraron los sitios WEB de las siguientes instituciones gubernamentales:

1. Food and Drugs Administration⁴
2. United States Department of Health and Human Services⁵
7. Base de ensayos clínicos de los U.S. National Institutes of Health⁶

Se exploraron también los sitios WEB de las siguientes organizaciones de pacientes:

1. Alzheimer Association⁷
2. Autism Society of America⁸
3. Organización Mundial del Autismo⁹
4. International Association Autism-Europe¹⁰

Las siguientes asociaciones profesionales también fueron consultadas:

⁴ <http://www.fda.gov>

⁵ <http://www.hhs.gov/asl/testify/t040908.html> , <http://www.health.gov/environment/amalgam2/Contents.html>

⁶ <http://www.clinicaltrials.gov>

⁷ <http://www.alz.org>

⁸ <http://www.autism-society.org>

⁹ <http://www.worldautism.org>

¹⁰ <http://www.autismeurope.org>

1. American Dental Association¹¹
2. National Multiple Sclerosis Society¹²

Esta estrategia se complementó con la consulta en un buscador especializado (TRIP¹³) de Internet.

En los criterios de selección, en cuanto al tipo de diseño y formato de los estudios no se planteó restricción alguna, procediéndose a la lectura de todos ellos (al menos, el resumen), y al análisis de los estudios observacionales encontrados.

¹¹ <http://www.ada.org>

¹² <http://www.nationalmssociety.org>

¹³ <http://www.tripdatabase.com>

CONSIDERACIONES GENERALES

Trastornos del Espectro Autista

Los TEA comprenden “trastornos neuropsiquiátricos que, presentando una amplia variedad de expresiones clínicas, son el resultado de disfunciones multifactoriales del desarrollo del sistema nervioso central”. Incluyen a los niños y niñas con trastornos generalizados del desarrollo descritos por clasificaciones internacionales (CIE-10 y DSM IV) y aquellos que presentan un conjunto de síntomas autistas.

Las anomalías que pueden presentar los TEA, están dentro de un rango en tres áreas fundamentales:

- 1) Alteración del desarrollo de la interacción social recíproca.
- 2) Alteración de la comunicación verbal y no-verbal.
- 3) Desarrollo de un repertorio restringido de intereses y comportamientos.

Evaluación y diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza sobre la base de los criterios DSM-IV, existiendo herramientas estandarizadas específicas para la evaluación de los trastornos neuropsiquiátricos.

Probablemente, la prueba más consensuada internacionalmente para la detección de posibles casos de TEA es el CHAT (*Checklist for Autism in Toddlers*) de Baron-Cohen (AAPCCD, 2001), un cuestionario para determinar posibles casos de niños y niñas con autismo a los 18 meses, recientemente adaptado y publicado en una Guía de Trastornos del Espectro Autista (Consejería de Salud, 2005)⁴.

Fuentes de Hg en el medio ambiente

El Hg está presente en el medio ambiente, en forma orgánica e inorgánica. La exposición primaria se produce a través del consumo de alimentos contaminados con Metil-Hg (Hg orgánico). Este Hg se incorpora a la cadena alimentaria después de que el Hg elemental o sus sales inorgánicas se hayan transformado en Hg orgánico. La principal fuente de contaminación es la dieta que contiene alimentos del mar (pescados tipo pez espada, atún, tiburón, róbalo y mariscos).

En nuestro medio, el Hg también puede encontrarse en termómetros, tensiómetros, pilas, amalgamas dentales y en algunos medicamentos.

El Timerosal, derivado del Hg, ha sido utilizado en medicina por sus propiedades antisépticas y ha sido utilizado como conservante de productos farmacéuticos, para evitar el crecimiento bacteriano, como es el caso de la vacuna triple vírica. Su uso ha sido discutido en Estados Unidos

y en Europa por el riesgo teórico de exposición en niños pequeños, con sus potenciales efectos en el desarrollo neurológico.

El Hg orgánico, en forma de Metil-Hg, puede cruzar la barrera hemato-encefálica y la placentaria. El mecanismo responsable de la neurotoxicidad del Hg se desconoce aunque existen varias teorías; por ejemplo, que la producción de Hg inorgánico a partir de Hg orgánico implicaría la producción de radicales libres capaces de producir daño celular por la peroxidación lipídica de la membrana.

Existen límites de exposición acumulativa de Metil-Hg calculado para lactantes de 6 meses de edad o menores sin consecuencias adversas para la salud. Según la *Environmental Protection Agency* (EPA), este límite es de 65 µg; para la *Food and Drug Administration* (FDA), de 259 µg y para la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 305 µg. Estos niveles son considerados hasta diez veces por debajo del límite superior de seguridad¹⁴.

Tratamiento quelante

La quelación es la propiedad que tienen algunos compuestos de separar iones inorgánicos incorporándolos a complejos orgánicos no disociables. En Medicina, la quelación es utilizada en casos de intoxicación por algunos metales pesados como plomo (saturismo) o cobre (enfermedad de Wilson) o para reducir los depósitos de hierro que se producen en la talasemia y en la anemia de Diamond-Blackfan.

Los médicos alternativos abogan por esta práctica como tratamiento para enfermedades tan diversas como cáncer, artritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y autismo. La FDA (Organismo americano de control sobre los medicamentos y la alimentación) y otras asociaciones profesionales consideran esta terapia sin valor, excepto para la acumulación de metales pesados (casos de intoxicación). La terapia conlleva un costo económico alto y no está exenta de complicaciones.

No disponemos de detalles, publicados en la literatura científica, acerca del tratamiento quelante en el autismo. Aunque algunas páginas Web hablan de los supuestos beneficios sin complicaciones de un tratamiento quelante por vía oral.

Tratamiento actual en los niños y niñas autistas

No hay ninguna cura demostrada. Sin embargo, generalmente se cree que un mejor pronóstico depende de la implantación temprana de estrategias apropiadas de intervención adaptadas a medida de las necesidades de desarrollo del niño o niña y de su familia.

¹⁴*Food and Drug Administration: Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Thimerosal in vaccines. <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm> [Consulta: 31 may. 2005].*

Según el documento propuesto por Autismo Europa (AIAE, 2000) y recogido en la guía publicada por la Consejería de Salud (Consejería de Salud, 2005), los enfoques educativos apropiados de por vida, el apoyo a las familias y a los profesionales implicados y la provisión de servicios adecuados, constituyen en la actualidad el mejor tratamiento de los chicos y chicas con TEA.

Los objetivos propuestos como prioritarios son los siguientes:

- Favorecer un desarrollo social y comunicativo adaptado a los diversos contextos donde la persona afectada de TEA se ubica a lo largo de su vida.
- Enseñarles competencias adaptadoras y entrenarles en funciones cognitivas y emocionales que fomenten su flexibilidad.
- Tratar aquellos problemas de conducta y trastornos emocionales asociados que interfieran con el desarrollo.
- Prestar apoyo y dar información a las familias y profesionales implicados; ayudarles a afrontar las dificultades a medida que aparecen y ayudarles para que sus propias decisiones se adapten a las necesidades de la persona afectada de TEA.
- Ampliar los intereses y las competencias especiales que poseen muchas de las personas afectadas de TEA.

RESULTADOS

Para la primera pregunta

¿Cuál es la seguridad, eficacia y efectividad de la quelación en el tratamiento o como parte del tratamiento del autismo?

Con las estrategias de búsqueda que se utilizaron para la pregunta central de este informe se localizaron 14 referencias. Después de la lectura de los *abstracts*, sólo se consideraron 2 (Levy SE 2002; Levy SE 2003), aunque al valorarlas a texto completo se comprobó que no cumplían los criterios de inclusión (ambas eran revisiones narrativas muy extensas, pero sin metodología explícita para considerarlas como revisiones sistemáticas.

Ya que las hipótesis que asocian el Hg al autismo suelen relacionar también otros metales pesados, se han analizado dos ensayos clínicos aleatorizados (O'Connor ME 1999; Rogan WJ 2001) localizados en una búsqueda en las listas de referencias. En ambos se evaluaba la quelación frente a placebo en niños con intoxicación por plomo. Ambos estudios concluyeron que la quelación no mejora la función neuropsicológica y que por tanto no puede considerarse un tratamiento indicado en niños con intoxicación por plomo (a los niveles incluidos en el estudio)

Para la segunda pregunta

¿Cuáles son los factores etiológicos asociados al autismo?, ¿en que medida existe asociación de la exposición medioambiental a metales pesados y el autismo?

1) Se realizó inicialmente una exploración sobre factores etiológicos asociados al autismo. Se localizaron dos revisiones narrativas y 16 artículos. De éstos, 7 abordaban alteraciones genéticas como factor etiológico, 6 relacionaban el autismo con las vacunas y 3 con otros factores (déficits vitamínicos, trastornos intestinales, depresión en el embarazo, infecciones).

Tanto los estudios como las revisiones, señalaban las alteraciones genéticas y el Hg como factores etiológicos mas estudiados.

2) Los resultados de la búsqueda de Hg y amalgama dental como factores etiológicos asociados al autismo aportaron inicialmente 74 referencias. Después de eliminar artículos duplicados se realizó una selección sobre *abstracts*, recuperándose a texto completo 15 artículos. De éstos, 2 fueron excluidos por tratarse de artículos de opinión (Fitzpatrick M 2003; Blaxill MF 2004). De los 13 restantes, ninguno estudiaba el Hg contenido en las obturaciones dentales de los niños autistas de forma específica. Todos estudiaron el mercurio contenido en el timerosal como conservante de algunas vacunas.

Entre estos trece artículos localizamos una revisión sistemática sobre el timerosal de las vacunas y los TEA (Parker SK 2204). De los 12

artículos restantes, 7 ya estaban incluidos en la RS (Andrews N 2004; Geier DA 2003; Geier DA 2004; Heron J 2004; Hviid A 2003; Madsen KM 2003; Verstraeten T 2003) y 5 no (Holmes AS 2003; Geier DA 2005; Ip P 2004; Jick H 2004; Madsen KM 2002).

La revisión sistemática (Parker SK 2004) se ha considerado como de buena calidad. Incluía 12 estudios: 10 estudios epidemiológicos y 2 estudios farmacocinéticos en cohortes de niños. De los 10 estudios epidemiológicos, 7 presentaban datos de cohortes y 5 presentaban datos ecológicos (2 estudios presentaban ambos tipos de datos). De los 10 estudios analizados, sólo 3 encontraban relación entre el timerosal y los TEA. Estos estudios eran de los mismos autores y fueron los calificados como de peor calidad (con serios problemas metodológicos y con fragilidad estadística de los análisis). Los restantes estudios (4 con datos de cohortes y 3 con datos ecológicos), aunque con algunas limitaciones fueron calificados como bien diseñados y apropiadamente analizados, no encontrando relación entre los TEA y el timerosal. La conclusión de la revisión fue que no hay evidencia que indique la asociación entre el timerosal y diferentes trastornos del neurodesarrollo (entre ellos los TEA).

De los 5 estudios no incluidos en la revisión, 3 (Ip P 2004; Jick H 2004; Madsen KM 2002) obtuvieron resultados en contra de la asociación entre los TEA y el Hg, y 2 (Holmes AS 2003; Geier DA 2005) obtuvieron resultados a favor.

Los cinco estudios presentaron problemas metodológicos, siendo los de peor calidad los que obtuvieron resultados a favor de la asociación (Holmes AS 2003; Geier DA 2005). El estudio con mejor diseño (Madsen KM 2002) analizó datos ecológicos de una cohorte de 537.303 niños (todos los nacidos en Dinamarca en 7 años), sin encontrar asociación. Uno de los puntos fuertes de este estudio es que en Dinamarca no se usa el timerosal en las vacunas desde 1992, lo cual evita ciertos sesgos en la valoración de la exposición.

Los otros dos estudios (Ip P 2004; Jick H 2004), fueron estudios de casos y controles, con un buen diseño, aunque con algunas limitaciones metodológicas. Sin embargo, sus resultados son coherentes con los resultados obtenidos por diferentes autores, en entornos diferentes.

De los dos estudios que obtuvieron resultados a favor de la asociación, uno de ellos (Geier DA 2005) es un nuevo análisis de los datos presentados por los mismos autores en artículos anteriores (Geier DA 2003; Geier DA 2004) e incluidos en la revisión sistemática. Este estudio tiene los mismos problemas que los anteriores, especialmente los derivados del análisis de bases de datos con problemas de cumplimentación.

Respecto a las amalgamas dentales sólo un estudio (Holmes AS 2003) las considera como fuente de exposición al Hg. Aunque no lo hace de forma exclusiva, ya que las fuentes de exposición consideradas, fueron las presentes en la gestación (consumo de pescado, uso de cosméticos que contienen Hg, obturaciones dentales de amalgamas de plata, Rho Inmunoglobulinas) y en los primeros meses de vida en el lactante (vacunas).

En este estudio de casos y controles, se muestran altos niveles de exposición pero bajos niveles de Hg en el pelo de los lactantes autistas, comparado con los controles y en niños con autismo severo comparados

con los de moderada afectación. Este hallazgo se justifica por una posible alteración de la eliminación de Hg (manifestada por la baja concentración en el pelo), la cual conduciría a la presencia de niveles tóxicos de Hg, capaces de producir alteraciones en el neurodesarrollo.

Las conclusiones del estudio de Holmes, apuntan a la relación causal del Hg y el autismo. No obstante, los problemas metodológicos que presenta (sesgos de selección y información, las técnicas y la estrategia de análisis, etc.) hacen que estas conclusiones pierdan consistencia.

Se localizaron 2 ensayos clínicos aleatorizados en marcha¹⁵ (con cegamiento simple) que evalúan el efecto de las amalgamas dentales que contienen Hg sobre el desarrollo neuropsicológico y sobre la función renal. Ambos están financiados por el *National Institute of Dental and Craniofacial Research* (NIDCR) de los EE.UU. y está previsto que finalicen en 2006

También se localizó una revisión elaborada por el *Institute of Medicine* (IOM, 2004) de los EE.UU., que aunque no dispone de una metodología explícita, incluye una relación exhaustiva de los estudios de investigación que respaldan ambas hipótesis. En la conclusión se destaca que el cuerpo de evidencia epidemiológica permite rechazar la relación causal entre los TEA y las vacunas.

¹⁵ *The Children's Amalgam Trial (CAT)* y *The Casa Pia study of the health effects of dental amalgam in children*. FUENTE: <http://www.clinicaltrials.gov> [accedido el 24/02/05]

DISCUSIÓN

Al no disponer de ensayos aleatorios, no es posible realizar comentarios sobre la eficacia y efectividad del tratamiento en los niños autistas.

No obstante, los resultados de la búsqueda de factores etiológicos nos permite comentar acerca de la plausibilidad biológica del tratamiento quelante.

Aún no están suficientemente establecidos los factores etiológicos del autismo (Medical Research Council, 2001), ni su fisiopatología (Polleux, 2004). Por lo que son necesarios: 1) estudios de diseño apropiado que contemplen la multifactorialidad etiológica, y 2) aplicar herramientas de evaluación sistemática de los TEA para superar las diferencias de criterios diagnósticos, existentes hasta ahora.

Hay algunos autores (Holmes, 2003) que propugnan que la exposición de los niños a niveles tóxicos de Hg (alta exposición y/o alteración de la excreción de Hg), de una forma u otra, sea desencadenante o agravante del anormal desarrollo del sistema nervioso. Pero esta hipótesis no está confirmada.

Estos hallazgos son contrarios a los hasta ahora publicados, en los que altos niveles de Hg en el pelo son considerados marcadores de la exposición a Hg (Budtz-Jorgensen, 2004). Abriéndose una discusión acerca de la diferencia de mecanismos de excreción del Hg, en función de la edad. Lo que muestra que los mecanismos de acción, de la intervención del Hg, no están bien establecidos.

Las amalgamas dentales se usan desde hace 150 años, y prácticamente desde su introducción fueron discutidas debido a su contenido en mercurio (50%). Esta discusión ha crecido desde que alrededor de 1970 se descubriera que las amalgamas provocan vapor de mercurio en la cavidad oral, y es en esta forma en la que puede pasar a sangre (Clarkson TW 2003). Sin embargo, aunque pueda existir un aumento de la concentración en sangre y en orina no se ha encontrado relación con las diferentes patologías que se han investigado, siendo además estas elevaciones mucho menores que las que se pueden encontrar en trabajadores expuestos (Clarkson TW 2003).

En todo caso, si se produjeran las dos circunstancias: 1) confirmación del Hg como factor etiológico y 2) paso del Hg de las amalgamas a sangre, la retirada de las obturaciones dentales en los niños y niñas autistas, aún sin valorar posibles riesgos y beneficios, no estaría justificado, puesto que los mecanismos fisiopatológicos del autismo, parecen producirse fundamentalmente en el periodo de gestación y el periodo perinatal. Recordemos que sobre los 18 meses es posible realizar una detección del autismo con las herramientas de evaluación adecuadas. Por otro lado, el niño o niña, no es objeto de obturaciones a edades tan tempranas.

Finalmente, es importante señalar que de los 5 estudios que obtuvieron resultados que relacionaban el timerosal con los TAE, 4 fueron realizados por los mismos autores, analizando las mismas bases de datos. Los resultados de los estudios epidemiológicos bien diseñados son coherentes con los resultados del resto de estudios ecológicos, apoyando claramente la ausencia de relación.

A pesar de no ser objeto central de nuestro informe, cabe comentar también, la variada oferta de terapias alternativas que se presentan a los familiares como una opción para «la cura» del autismo. Algunas de ellas basadas en la auto-inmunidad intestinal como etiología del autismo. De ahí, las diversas terapias basadas en alergias a elementos naturales (gluten, caseína, oligoelementos...) las cuales proponen diversos tipos de dietas. Así mismo, también se proponen otras terapias, basadas en un tratamiento unilateral mediante estimulación sensorial, estimulación motora o tratamiento con animales. Hasta la fecha ninguno de estos tratamientos alternativos está respaldado por estudios científicos que apoyen sus afirmaciones y sus promesas de curación (Black, 2002; Sponheim, 1991; Millward, 2004; Ball, 2004).

Con respecto al componente genético, hay autores que coinciden en que algunos genes pueden interactuar incrementando la susceptibilidad del autismo (IMGSAC, 1998; Philippe, 1999; Barret, 1999; Risch, 1999; Bass, 2000). Por tanto, con la evidencia disponible, sólo podemos hablar de un etiología multicausal: factores genéticos de carácter probabilísticos y no determinantes, que interactúan entre sí y con factores ambientales, cuyos mecanismos fisiopatológicos aún no están establecidos.

CONCLUSIONES

1. En el momento actual, no existe evidencia científica acerca de la eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento, o como parte del tratamiento, de los Trastornos del Espectro Autista (TEA). Para poder concluir acerca de su eficacia, efectividad y seguridad es necesario disponer de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyan medidas de resultado que muestren los efectos del tratamiento quelante con respecto a la mejoría del cuadro clínico y la calidad de vida, en los pacientes con enfermedad autista.
2. No están establecidos suficientemente los factores etiológicos del autismo, y aún está por demostrar el factor medioambiental como causa del mismo. No existe suficiente evidencia de que la exposición medioambiental a metales pesados (como el Hg, presente en algunos alimentos, amalgamas dentales, etc.) sea causa o empeore los síntomas del autismo.
3. Ante la falta de evidencia sobre una posible relación causal entre los metales pesados y el autismo, concluimos en la falta de plausibilidad biológica del tratamiento quelante como tratamiento en los niños con autismo.
4. Finalmente, no estaría justificada la retirada de las obturaciones de amalgama de plata para proceder a un tratamiento quelante, del que no se ha demostrado, tan siquiera, su eficacia.

REFERENCIAS

Autism-Europe aisbl. What is autism? [Internet]. Brussels: Autism-Europe, (sin fecha) [consultado 24/06/2005]. URL: <http://www.autismeurope.org/portal/Default.aspx?tabid=572>

Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 584-591.

Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.

Ball CM. Music therapy for children with autistic spectrum disorder. In Bazian Ltd (Ed) STEER: Succinct and Timely Evaluated Evidence Reviews 2004; 4(1). Bazian Ltd and Wessex Institute for Health Research & Development, University of Southampton. [WWW document] URL: [http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2004\(1\).pdf](http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2004(1).pdf)

Barrett S, Beck JC, Bernier R, Bisson E, Braun TA, Casavant TL, et al. An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism. *Am J Med Genet* 1999; 88: 609-615.

Bass MP, Menold MM, Joyner KL, Wolpert CM, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Genetic studies in autistic disorder and chromosome 15. *Neurogenetics* 2000; 2: 219-226.

Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2002; 325: 419-421.

Blaxill MF, Redwood L, Bernard S. Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed. *Med Hypotheses* 2004; 62: 788-794.

Budtz-Jorgensen E, Grandjean P, Jorgensen PJ, Weihe P, Keiding N. Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environ Res.* 2004; 95: 385-393.

Clarkson TW, Magos I, Myers GJ. The toxicology of mercury - current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349: 1731-1737

Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Trastornos del espectro autista, guía para su detección precoz. Sevilla: Consejería de Salud, 2005.

Fitzpatrick M. Heavy metal. *Lancet* 2003; 361: 1664.

Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 97-102.

Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004; 10: I33-I39.

Geier DA, Geier MR. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR160-170

Heron J, Golding J. 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.

Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol* 2003; 22: 277-285.

Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290: 1763-1766.

Institute of Medicine (IOM). Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington: IOM, 2004.

International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 571-578.

Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: Case-control study. *J Child Neurol* 2004; 19: 431-434.

Jick H, Kaye JA. Autism and DPT vaccination in the United Kingdom. *N Engl J Med* 2004; 350: 2722-2723.

Levy SE, Hyman SL. Alternative/Complementary approaches to treatment of children with autistic spectrum disorders. *Inf Young Children* 2002; 14: 33-42.

Levy SE, Hyman SL. Use of Complementary and Alternative treatments for children with autistic spectrum disorders is increasing. *Ped Ann* 2003; 32: 685-691.

Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477-1482.

Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner A, Andersen PH, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003; 112: 604-606.

Medical Research Council (MRC). Review of autism Research. Epidemiology and causes. London: MRC, Dec 2001.

Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2 [CD-ROM]. Chichester: John Wiley & Sons Limited, 2005.

O'Connor ME, Rich D. Children with moderately elevated lead levels: is chelation with DMSA helpful?. *Clin Ped* 1999; 38: 325-331.

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: 793-803.

Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, Gillberg C, Rastam M, Sponheim E, et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet* 1999; 8(5): 805-812.

Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004 ; 10: 303-317.

Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 493-507.

Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, Dockery DW, Salganik M, Radcliffe J et al. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med* 2001; 344: 1421-1426.

Sponheim E. Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 1991; 111: 704-707.

Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003; 25: 101-106.

Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112: 1039-1048.

Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 151-161.

ANEXO 1

Todas las bases, excepto PreMEDLINE, para la que se utilizó PubMed, y Current Contents fueron consultadas mediante interfaz WinSPIRS v.5.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA PRIMERA PREGUNTA

MEDLINE

- #1 "Chelating-Agents"/ all subheadings
- #2 "Chelation-Therapy"/ all subheadings
- #3 #1 or #2
- #4 chelation in ti
- #5 #3 or #4
- #6 "Autistic-Disorder"/ diet-therapy , drug-therapy ,
etiology , rehabilitation , therapy
- #7 autis??? in ti,ab
- #8 #6 or #7
- #9 #5 and #8

CINHAL

- #1 "Chelation-Therapy"/ all...
- #2 chelation in ti
- #3 #1 or #2
- #4 "Autistic-Disorder"/ all...
- #5 autis??? in ti,ab
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6

EMBASE Pharmacoeconomics & Disease Management

- #1 "chelating-agent"/ all subheadings
- #2 "chelation-therapy"/ all subheadings
- #3 "chelation"/ all subheadings
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 chelation in ti
- #6 #4 or #5
- #7 explode "autism"/ all subheadings
- #8 autis??? in ti,ab
- #9 #7 or #8
- #10 #6 and #9

ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA PARA LA SEGUNDA PREGUNTA

MEDLINE

- #1 "Autistic-Disorder"/ without-subheadings , epidemiology
, etiology , metabolism
- #2 autis??? in ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 explode "Metals-Heavy"/ without-subheadings , adverse-
effects , antagonists-and-inhibitors , metabolism ,
poisoning , toxicity
- #5 "Dental-Amalgam"/ without-subheadings , adverse-effects
, contraindications , metabolism , poisoning , toxicity

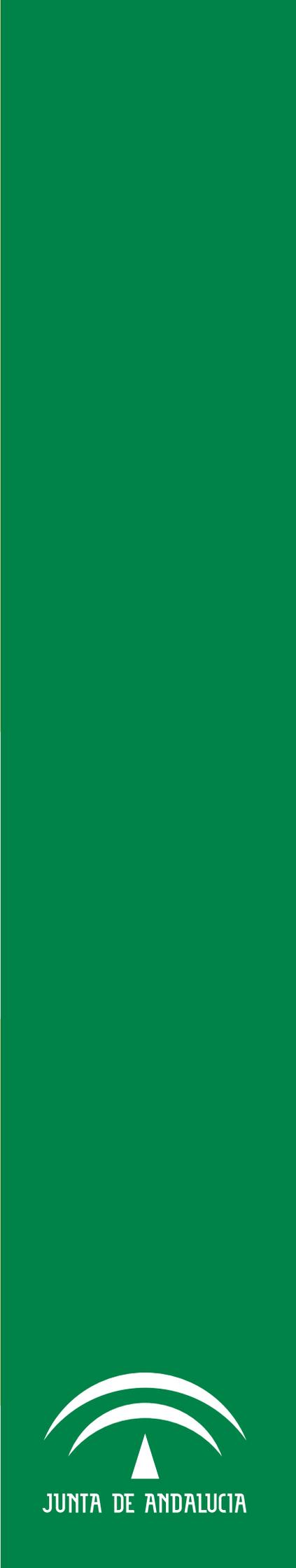
- #6 mercur?? in ti,ab
- #7 #4 or #5 or #6
- #8 #3 and #7

CINHAL

- #1 "Autistic-Disorder"/ without-subheadings , chemically-induced , epidemiology , etiology , pathology , risk-factors
- #2 autis??? in ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 "Mercury"/ without-subheadings , administration-and-dosage , adverse-effects , antagonists-and-inhibitors , metabolism , poisoning
- #5 "Mercury-Poisoning"/ all...
- #6 #4 or #5
- #7 mercur?? in ti,ab
- #8 "Dental-Amalgam"/ all...
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #3 and #9
- #11 #10 and (DT = "RESEARCH")
- #12 #10 and (XREC = "AB")
- #13 #11 or #12

EMBASE Evidence Based Medicine

- #1 explode "autism"/ all subheadings
- #2 autis??? in ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 "mercury"/ all subheadings
- #5 "dental-alloy"/ all subheadings
- #6 #4 or #5
- #7 mercur?? in ti,ab
- #8 #6 or #7
- #9 #3 and #8



JUNTA DE ANDALUCIA