

Impacto de la vacunación infantil en los resultados de salud crónicos a corto y largo plazo en los niños:

Un estudio de cohorte de nacimiento

Lois Lamerato, PhD¹, Abigail Chatfield, MS¹, Amy Tang, PhD¹, Dr. Marcus Zervos^{2,3}

Sistema de Salud Henry Ford, Detroit, MI

Departamento de Ciencias de la Salud Pública¹

División de Enfermedades Infecciosas²

Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne, Detroit, MI³

Título en ejecución: Asociación de la vacunación infantil con la salud crónica en niños

Recuento de palabras: 292 (Resumen), 4143 (Cuerpo)

Correspondencia al Autor:

Lois Lamerato, PhD

Científico sénior

Ciencias de la Salud Pública

Sistema de Salud Henry Ford

1 Ford Place – 5C

Detroit, MI 48202

Teléfono: 313-874-6367

llamera1@hfhs.org

Divulgación financiera: Este estudio no tuvo financiación externa.

Resumen

Objetivo: Comparar los resultados de salud a corto y largo plazo, en un entorno de pagador capturado, de niños expuestos a una o más vacunas con aquellos no expuestos.

Diseño: Estudio de cohorte de nacimiento

Entorno: Sistema integrado de salud en Michigan.

Participantes: 18,468 niños nacidos entre 2000 y 2016 inscritos en el plan de seguro del sistema de salud.

Principales medidas de resultado: Desarrollo de una enfermedad crónica a lo largo del tiempo.

Resultados: Un total de 18,468 sujetos consecutivos cumplieron los criterios de elegibilidad para el estudio, de los cuales 1,957 no habían estado expuestos a la vacunación y 16,511 habían recibido al menos una vacuna durante su inscripción en el plan, con diversos niveles de exposición. Tras el ajuste multivariable, el modelo de riesgos proporcionales de Cox demostró que la exposición a la vacunación se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad crónica (HR 2.53, IC 2.16-2.96). De las enfermedades crónicas, la exposición a la vacunación se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de asma (HR 4,25; IC 3,23-5,59), enfermedades autoinmunes (HR 4,79; IC 1,36-16,94), enfermedades atópicas (HR 3,03; IC 2,01-4,57), eccema (HR 1,31; IC 1,13-1,52) y trastornos del neurodesarrollo (HR 5,53; IC 2,91-10,51). No se observaron enfermedades crónicas asociadas con un mayor riesgo en el grupo no expuesto. La probabilidad general de no padecer una enfermedad crónica a los 10 años de seguimiento fue del 43 % en el grupo expuesto a la vacunación y del 83 % en el grupo no expuesto.

Conclusión: Este estudio reveló que la exposición a la vacunación se asoció de forma independiente con un aumento general de 2,5 veces en la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, en comparación con los niños no expuestos a la vacunación. Esta asociación se debió principalmente al asma, la enfermedad atópica, el eccema, las enfermedades autoinmunes y los trastornos del desarrollo neurológico. Esto sugiere que, en ciertos niños, la exposición a la vacunación puede aumentar la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, en particular para una de estas afecciones.

Introducción

En los últimos 30 años, la prevalencia de enfermedades crónicas en niños ha aumentado.¹ Según un estudio de 2011, aproximadamente el 43 % de los niños en Estados Unidos (32 millones) padecen al menos una de las 20 enfermedades crónicas evaluadas en el estudio.² A pesar de ello, existe escasez de datos publicados para determinar los factores contribuyentes.

La vacunación ha reducido la incidencia de ciertas infecciones infantiles específicas y su morbilidad y mortalidad asociadas.³ Sin embargo, la reticencia a las vacunas sigue siendo una barrera importante para mantener y aumentar la aceptación de la vacunación, y el número de padres que renuncian a todas las vacunas ha ido en aumento.⁴⁻⁵ Las preocupaciones comunes de los padres se relacionan con el crecimiento del calendario de vacunación, la administración de múltiples vacunas simultáneamente y la posibilidad de resultados adversos para la salud a largo plazo debido a la vacunación.⁶⁻⁹ La investigación que aborda estas preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas puede ayudar a los médicos en las conversaciones con sus pacientes y servir para tranquilizar a los padres sobre la seguridad general de la vacunación.¹⁰

El período de revisión de seguridad en los ensayos clínicos previos a la autorización suele ser de duración insuficiente (<30 días) para evaluar el impacto de una vacuna en los resultados de salud a largo plazo.¹¹ Sin embargo, varios estudios observacionales posteriores a la autorización han examinado, con resultados mixtos, si ciertas vacunas están asociadas con el desarrollo de ciertas afecciones de salud.¹²⁻¹⁶ Una limitación importante de estos estudios, como se destaca en el informe del Instituto de Medicina (IOM), *“El calendario de vacunación infantil”* y la seguridad,¹⁰ es que La mayoría de las investigaciones relacionadas con las vacunas se centran en los resultados de vacunas individuales o combinaciones de vacunas administradas en una sola visita, en lugar de comparar poblaciones completamente no vacunadas con aquellas que recibieron una o más vacunas. Esto llevó al IOM a recomendar estudios retrospectivos que evalúen los resultados de salud de las poblaciones vacunadas frente a las no vacunadas.

Por lo tanto, este estudio comparó los resultados de salud a corto y largo plazo, en un entorno de pagador capturado, de niños no expuestos a vacunas con aquellos expuestos a una o más vacunas. Abordar

esta importante brecha de datos podría disipar las preocupaciones de los padres y reforzar la confianza en las vacunas.

Métodos

Entorno del estudio

El Sistema de Salud Henry Ford (HFHS) es un gran sistema de atención médica integrado verticalmente que ofrece servicios de atención primaria, pediátrica, de cuidados agudos y especializados en el área metropolitana de Detroit, con 4,2 millones de consultas ambulatorias al año. El Plan Alianza de Salud (HAP), una organización para el mantenimiento de la salud (HMO) sin fines de lucro y subsidiaria de HFHS, cuenta con aproximadamente 570.000 miembros inscritos, de los cuales aproximadamente un tercio recibe atención en HFHS. La diversa población de pacientes, los recursos clínicos y los sistemas de tecnología de la información de HFHS lo hacen especialmente adecuado para este estudio.

Diseño del estudio

Este estudio retrospectivo evaluó los resultados de salud de una cohorte consecutiva de niños nacidos entre 2000 y 2016 inscritos en el HAP. Esta cohorte se identificó utilizando la base de datos administrativa del HAP y HFHS. Los sujetos fueron observados desde su nacimiento hasta la cancelación de su afiliación al plan o el 31 de diciembre de 2017, lo que ocurriera primero. Las fuentes de datos para este estudio incluyeron registros médicos, clínicos y de aseguradoras de HFHS y HAP, complementados con datos del registro de vacunación del estado de Michigan. Las tablas de datos incluyeron consultas (ambulatorias y de urgencias), hospitalizaciones, diagnósticos, procedimientos y datos de facturación de todos los servicios. Las vacunas evaluadas incluyeron todas las vacunas del Calendario de Vacunación Recomendado para Niños y Adolescentes (Calendario de Vacunas) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Los datos de fallecimiento se obtuvieron de los registros médicos electrónicos de HFHS y del Sistema de Registro Civil del Estado de Michigan, y se realizó una revisión manual de las historias clínicas para determinar la causa de muerte de los pacientes que fallecieron durante

la inscripción al plan. Todos los pacientes de HFHS reciben un número de registro médico vitalicio que se vincula con las tablas de datos.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Revisión Institucional de HFHS y se realizó de acuerdo con las Directrices para las Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología.

(https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm).

Población del estudio

Criterios de inclusión: nacidos e inscritos en el HAP durante más de 60 días entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2016, con HFHS designado como su sistema de atención primaria.

Criterios de exclusión: anomalías cromosómicas, parálisis cerebral, fibrosis quística, espina bífida, cardiopatías congénitas o afecciones cerebrales, neurológicas u otras congénitas presentes o descubiertas después del Nacimiento. Estas exclusiones se corresponden con el objetivo de evaluar los resultados de salud a largo plazo en una cohorte de nacimientos generalmente sanos.

Definiciones y evaluación de resultados

El resultado principal de este estudio fue un resultado compuesto de salud crónica que incluyó las afecciones identificadas por la Iniciativa de Medición de la Salud Infantil y Adolescente², y se complementó con las afecciones consideradas de interés público o de importancia para la salud pública en el Libro Blanco de los CDC sobre el Estudio de la Seguridad del Calendario de Vacunación Infantil.¹⁷ Este resultado compuesto incluye: diabetes, asma, alergia alimentaria, cáncer, disfunción cerebral, enfermedades atópicas y autoinmunes, y trastornos neurológicos, del neurodesarrollo, convulsivos y de salud mental. Un sujeto con uno o más de estos se clasificó como portador de una afección crónica. Otras afecciones evaluadas, pero que no forman parte del resultado compuesto, incluyen ataque de asma o broncoespasmo, anafilaxia, eccema (agudo y crónico), infección de oído (aguda y crónica) y alergia al cacahuete.

Identificamos los diagnósticos relevantes de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena y Décima Revisión (CIE-9-MC y CIE-10-MC) a partir de las consultas de atención médica durante la inscripción en el plan para las afecciones de interés. Los sujetos se clasificaron según su exposición a vacunas antes de la aparición de cada afección (expuestos versus no expuestos) y luego se compararon según el estado de exposición.

La disfunción cerebral se definió como encefalopatía o encefalitis. Los trastornos del neurodesarrollo se definieron como autismo, tics, TDA/TDAH, retraso del desarrollo, trastorno del habla y discapacidades del aprendizaje, motoras, intelectuales, conductuales y otras discapacidades psicológicas. Los trastornos de salud mental se definieron como ansiedad, depresión, trastorno bipolar, fobia, trastorno emocional, psicosis, trastorno somatoforme y trastorno de la alimentación, maníaco, mental, del estado de ánimo, obsesivo-compulsivo, de la personalidad y de estrés/adaptación. Solo se evaluó a niños de 2 años o más para detectar trastornos del neurodesarrollo y de salud mental. El eccema crónico se definió como al menos una recurrencia 60 días o más después del primer episodio. La otitis crónica se definió como al menos dos recurrencias en el plazo de un año tras el primer episodio.

Análisis estadístico

Las características descriptivas se expresan como porcentajes, media \pm desviación estándar o valores medianos con rangos intercuartiles (RIC). Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para comparar la diferencia en las diferencias de las características basales entre niños vacunados y no vacunados al nacer. Se calculó el número de eventos para cada resultado y la tasa de incidencia por 1.000.000 pacientes-año (pt-años). Las razones de tasas de incidencia, calculadas mediante modelos de regresión de Poisson, se presentan con sus intervalos de confianza del 95% asociados. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox univariados y multivariados para evaluar la asociación entre los resultados de salud y el estado de vacunación. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar el riesgo acumulado a 10 años de desarrollar una enfermedad crónica desde el nacimiento hasta el primer episodio de la enfermedad y se clasificó por exposición previa a la inmunización (expuestos versus no expuestos). Los grupos se

compararon con el uso de una prueba de log-rank. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Dado que el tiempo de inscripción fue, en general, menor en el grupo no expuesto, se realizaron análisis de sensibilidad repitiendo los análisis anteriores para los sujetos inscritos durante al menos 1, 3 y 5 años. Además, para superar el posible sesgo de verificación en sujetos con menor utilización de la atención médica, realizamos un análisis de sensibilidad repitiendo los análisis anteriores solo en aquellos sujetos con al menos una consulta en HFHS durante la inscripción al plan.

Resultados

Población del estudio

Un total de 18.468 sujetos consecutivos cumplieron los criterios de elegibilidad, de los cuales 1.957 no estaban expuestos y 16.511 sí lo estaban al menos a una vacuna (véase la Tabla 1). En los sujetos expuestos, la mediana del número de vacunaciones fue de 18 (RIC 2-28). Las características más comunes en el grupo expuesto fueron el sexo femenino, la raza afroamericana, el bajo peso al nacer, la prematuridad, la dificultad respiratoria y el traumatismo al nacer. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 904 (RIC: 392-1954) días para todos los sujetos, 970 (RIC: 430-2093) días para los sujetos expuestos y 461 (RIC: 196-1081) días para los sujetos no expuestos (con una inscripción de hasta 6575 días en el grupo expuesto y 6386 días en el grupo no expuesto).

Resultados clínicos

Se calcularon las tasas de incidencia y las razones de tasas de incidencia (RTI), basadas en el estado de exposición previo al desarrollo de la enfermedad (véase la Tabla 2). En general, el desarrollo de una enfermedad crónica se produjo con mayor frecuencia en el grupo expuesto a la vacunación que en el no expuesto (277 frente a 112 por millón de pacientes-año, $p < 0,0001$) y fue más común en aquellos expuestos a la vacunación (IRR 2,48, IC 2,12-2,91).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la vacunación y la incidencia de asma, enfermedades atópicas y autoinmunes, y trastornos de salud mental y del neurodesarrollo,

incluyendo retraso del desarrollo y trastorno del habla. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna y la incidencia de cáncer, alergia alimentaria, autismo, discapacidad motora o trastornos neurológicos o convulsivos.

Otras afecciones que se presentaron con mayor frecuencia en sujetos expuestos incluyeron infección de oído (IRR 6,63, IC 5,73-7,66), infección de oído crónica (IRR 5,67, IC 4,37-7,37), anafilaxia (IRR 8,88, IC 1,24-63,47) y ataque de asma o broncoespasmo (IRR 6,30, IC 3,85-10,31). La exposición a la vacuna no se asoció con una mayor incidencia de eccema (IRR 1,06, IC 0,91-1,23), eccema crónico (IRR 0,94, IC 0,74-1,20) ni alergia al cacahuete (IRR 6,80, IC 0,95-48,69).

Tras el ajuste multivariante, el modelo de riesgos proporcionales de Cox demostró que la exposición a la vacunación se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad crónica (HR 2,54, IC 2,16-2,97); véase la Tabla 3. La exposición a la vacuna se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de asma, eccema, enfermedades atópicas y autoinmunes, y trastornos del desarrollo neurológico, incluyendo retraso del desarrollo y trastorno del habla. Otras variables del modelo asociadas de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad crónica fueron el sexo masculino (HR 1,33, IC 1,26-1,41) y la raza afroamericana. (HR 1,11, IC 1,04-1,18), bajo peso al nacer (HR 1,20, IC 1,01-1,42), muy bajo peso al nacer (HR 1,48, IC 1,14-1,91) y prematuridad (HR 1,24, IC 1,09-1,41). La exposición a la vacuna no se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer, alergia alimentaria, autismo, discapacidad motora ni trastornos neurológicos, convulsivos o de salud mental. No se pudieron calcular las razones de incidencia ni los cocientes de riesgo para disfunción cerebral, diabetes, TDAH, tics ni discapacidades conductuales, de aprendizaje, intelectuales u otras discapacidades psicológicas, ya que todos los casos se presentaron en el grupo expuesto a la vacunación y ningún caso en el grupo no expuesto.

La exposición a la vacuna también se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar otras afecciones, como otitis (HR 7,00, IC 6,05-8,10) e otitis crónica (HR 7,89, IC 6,08-10,24), anafilaxia (HR 5,64, IC 1,11-28,74), ataque de asma o broncoespasmo (HR 5,82, IC 3,58-9,47) y Eccema (HR

1,31; IC 1,13-1,52). La exposición a la vacuna no se asoció con eccema crónico (HR 1,26; IC 0,98-1,60) ni alergia al cacahuete (HR 6,31; IC 0,88-45,37).

El análisis del tiempo transcurrido hasta el evento demostró que la probabilidad general de estar libre de una enfermedad crónica a los 10 años de seguimiento fue del 43 % en el grupo expuesto a la vacunación y del 83 % en el grupo no expuesto (prueba de rangos logarítmicos, $p < 0,0001$); véase la Figura 1.

Se produjeron seis fallecimientos en la cohorte durante el reclutamiento. Tras la revisión manual de los historiales médicos, incluyendo el certificado de defunción cuando estaba disponible, se determinó que la causa de la muerte se debió a una evolución clínica compleja desde el nacimiento (2 expuestos, 1 no expuesto), lesión cerebral (1 expuesto) y causa desconocida (2 expuestos).

Análisis de sensibilidad

Dado que el tiempo medio de inscripción fue más corto en el grupo no expuesto, se realizó un análisis de sensibilidad para el desarrollo de una condición de salud crónica para los sujetos inscritos en el plan de salud durante al menos 1 año, 3 años y 5 años, que demostró resultados consistentes. La exposición a la vacuna se asoció con una mayor incidencia de una condición de salud crónica para los sujetos inscritos al menos 1 año (IRR 2.75, IC 2.31-3.28), 3 años (IRR 3.38, IC 2.67-4.30) y 5 años (IRR 4.09, IC 2.84-5.90), así como un mayor riesgo de desarrollar una condición de salud crónica para los sujetos inscritos al menos 1 año (HR 2.84, IC 2.38-3.38), 3 años (HR 3.48, IC 2.74-4.42) y 5 años (HR 4.05, IC 2.82-5.83). Para abordar el potencial sesgo de verificación en sujetos con niveles más bajos de utilización de la atención médica, realizamos un análisis de sensibilidad repitiendo los análisis anteriores utilizando solo sujetos con al menos un encuentro durante la inscripción. La exposición a la vacuna se asoció con una mayor incidencia de enfermedades crónicas en sujetos con al menos una consulta médica (IRR: 1,83; IC: 1,56-2,14), así como con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (HR: 1,87; IC: 1,60-2,19).

Discusión

Hallazgos principales

Este estudio es un análisis exhaustivo para determinar si la exposición a la vacunación se asocia con el desarrollo de alguna enfermedad crónica a largo plazo en niños, o si los resultados son similares o superiores a los de quienes no estuvieron expuestos. No se encontró ninguna asociación estadística entre la exposición a la vacuna y el cáncer, las alergias alimentarias, el autismo, las convulsiones ni otras afecciones. No se pudieron realizar comparaciones estadísticas para ciertas afecciones, como la diabetes y el TDAH, debido a que no se registraron casos en el grupo no expuesto. A pesar de esto, y en contra de nuestras expectativas, se observó que la exposición a la vacunación se asoció de forma independiente con un aumento general de 2,5 veces en la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, en comparación con los niños no expuestos a la vacunación. Esta asociación se debió principalmente a un mayor riesgo de asma, atopia, eccema, enfermedades autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico. En general, nuestros hallazgos sugieren que, en ciertos niños, la exposición a la vacunación puede aumentar la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, en particular para uno de estos trastornos.

Interpretación y comparación con estudios previos

Las vacunas han contribuido a reducir muchas infecciones específicas y la morbilidad y mortalidad asociadas, y se consideran un logro importante de salud pública del siglo pasado.¹⁸ El calendario de vacunación de los CDC ha evolucionado de cinco vacunas en 1994 a 15 en 2020. A pesar de estos avances, existe escasez de datos que evalúen el impacto de la vacunación en los resultados de salud a largo plazo, ya sean beneficiosos o perjudiciales, en particular en las afecciones inmunológicas.

Limitados por las directrices éticas, los ensayos clínicos de vacunas previos y posteriores a la autorización rara vez incluyen un grupo de comparación sin exposición a la vacunación. Estos ensayos también suelen tener un período de revisión de seguridad más corto (<30 días), lo que limita su capacidad para evaluar los resultados a largo plazo. Los estudios observacionales pueden abordar estas lagunas de datos, pero, hasta la fecha, han producido resultados contradictorios. Algunos estudios han encontrado una

asociación entre la vacunación y un mayor riesgo de asma, atopia, eccema, enfermedades autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico, como se encontró en este estudio.^{13 14 19-28} Otros estudios no han encontrado asociación.^{12 15 29-38} Una limitación común e importante en este conjunto de trabajos es que casi todos los estudios carecen de un grupo de comparación verdaderamente no expuesto, como el de este estudio, y por lo tanto suelen evaluar la recepción (vacunados) frente a la no recepción de una vacuna (no vacunados) en una cohorte que recibe la mayoría de las demás vacunas (vacunados).

Por ejemplo, un estudio diseñado para evaluar la relación entre el estado de vacunación (una o más versus ninguna) y los resultados de salud a largo plazo en niños fue una encuesta parental poblacional realizada en Alemania.³¹ Aunque limitada por el sesgo de selección y el recuerdo parental, no se encontró una asociación estadística entre la vacunación y la atopia, el eccema o el asma.³¹ Sin embargo, la medición de la vacunación se limitó a ciertas vacunas, y el pequeño grupo no expuesto pudo haber estado expuesto a otras vacunas como la varicela, el rotavirus, la neumococo, la meningococo, la influenza u otras. Según el IOM (2013), pocos estudios han evaluado el calendario de vacunación, o sus variaciones, y su asociación con los resultados de salud, y ninguno ha comparado las diferencias entre poblaciones totalmente no vacunadas y aquellas total o parcialmente vacunadas.¹⁰ Nuestro estudio, hasta donde sabemos, es el primero en comparar múltiples resultados clínicos a lo largo del tiempo entre niños vacunados (con cualquier vacuna) y niños completamente no expuestos en un entorno de pagador capturado, basándose en diagnósticos y estado de vacunación de los registros médicos.

Los mecanismos biológicos que explican cómo la exposición a la vacuna en ciertas personas podría aumentar un riesgo para la salud no están claros y quedan fuera del alcance de este estudio, pero probablemente difieran según la afección, la vacuna y las características del receptor. Un tema común en la literatura es que la vacunación puede desencadenar una susceptibilidad genética y/o inmunológica.^{39 40} Las vacunas tienen como objetivo estimular una respuesta inmunitaria específica para el antígeno; sin embargo, existen importantes lagunas en la comprensión de los complejos mecanismos inmunológicos involucrados, y se ha expresado preocupación por posibles efectos inmunológicos adversos o no deseados en receptores susceptibles.^{41 42} Según un informe del IOM, la investigación epidemiológica y mecanicista

sugiere que la mayoría de las personas que experimentan una respuesta adversa a una vacuna tienen una susceptibilidad preexistente debido a variantes genéticas (en el ADN humano o del microbioma), exposiciones ambientales, comportamientos, enfermedades intermedias, etapa de desarrollo u otros.⁴³ Consideradas como una exposición ambiental, además de antígenos, las vacunas también contienen pequeñas cantidades de conservantes, adyuvantes, aditivos y sustancias residuales del proceso de fabricación.⁴⁴ Si bien este estudio no puede delinear el impacto de la epigenética o de un componente particular de la vacuna, el grupo no expuesto no estuvo expuesto a los componentes de la vacuna, y el grupo expuesto a uno o más.

La epigenética es un campo de estudio emergente que explora cómo el medio ambiente puede influir en la forma en que se expresan los genes sin implicar alteraciones en la secuencia de genes del ADN. Las investigaciones han demostrado que la epigenética puede desempeñar un papel en la patogénesis de muchas enfermedades, como el asma, la atopía, el eccema, las enfermedades autoinmunes y los trastornos del neurodesarrollo, aunque las etiologías precisas varían y siguen siendo en gran medida desconocidas.⁴⁵⁻
⁵⁰ Se han demostrado variaciones individuales mediadas genéticamente en la inmunogenicidad y la reactividad de las vacunas.^{51 52} El campo de la «adversómica» de las vacunas, aunque en sus inicios, busca incorporar un enfoque de medicina de precisión a la práctica de las vacunas mediante el uso de enfoques genómicos, epigenéticos y bioestadísticos avanzados para identificar mejor a las personas susceptibles a un resultado adverso de la vacuna para prevenir o minimizar las consecuencias adversas.^{52 53} Esto es importante porque, como enfatizan los CDC, las vacunas generalmente se administran a personas sanas de forma preventiva y, debido a su uso generalizado, cualquier problema de seguridad, incluso si es poco común, puede afectar a un gran número de personas.⁵⁴ Los resultados de este estudio, aunque preliminares, sugieren que actualmente subestimamos al grupo susceptible a un efecto adverso de la vacuna.

Encontramos un riesgo 6 veces mayor de enfermedad autoinmune en el grupo expuesto a la(s) vacuna(s). Ciertas vacunas o adyuvantes se han relacionado con enfermedades autoinmunes como la púrpura trombocitopénica, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple y el

síndrome de Guillain-Barré.^{10 23 24 55} El espectro de la autoinmunidad abarca alrededor de 80 trastornos, la mayoría considerados raros, pero combinados tienen una prevalencia poblacional estimada del 4,5 % al 9,4 %.^{56 57} Si bien los mecanismos patogénicos de la enfermedad autoinmune no se comprenden bien en general, y menos aún con las secuelas autoinmunes después de la vacunación, el pensamiento contemporáneo favorece los factores ambientales que desencadenan la autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles, lo que implica la regulación epigenética.⁴⁵ Los mecanismos propuestos por los cuales las vacunas pueden contribuir a las reacciones autoinmunes son el mimetismo molecular (similitud estructural entre un componente de la vacuna y un autoantígeno) y la activación de microorganismos presentes (agentes microbianos que activan células inmunitarias autorreactivas preactivadas).⁴⁰

Algunos estudios han encontrado que la vacunación y los trastornos atópicos, como el asma, el eccema y otras alergias, están asociados, mientras que otros no.^{12 13 20 22 28} Las infecciones infantiles parecen proporcionar una protección significativa contra la atopia y se ha sugerido que la vacunación puede contribuir a la atopia al inducir un desequilibrio entre las dos clases de células T auxiliares (Th1 y Th2) en individuos genéticamente susceptibles.^{58 59} Encontramos un riesgo más de 4 veces mayor de asma y más de 6 veces mayor de ataque de asma en aquellos expuestos a la vacunación. Este hallazgo es consistente con Odent et. al., quienes encontraron que recibir la vacuna DTP, versus no recibirla, se asoció con un mayor riesgo de asma (RR = 5,43; IC = 1,93-15,30).²⁰ En ese estudio, más de la mitad del grupo que no recibió DTP estuvo expuesto a otras vacunas y el grupo con la menor prevalencia de asma no estuvo expuesto a ninguna vacuna (10,7% para el grupo DTP versus 1,1% en el grupo que no recibió vacunas), aunque el pequeño número de este último limitó las comparaciones estadísticas.

La mayoría de los estudios sobre vacunación y resultados de desarrollo evaluaron la exposición a MMR^{35 36} o timerosal^{26 37 60} y autismo.⁶¹ Estos estudios generalmente no encontraron asociación, lo cual es consistente con los resultados de este estudio, aunque el número de casos de autismo en este estudio fue pequeño. Los pocos estudios que evalúan las posibles asociaciones entre la vacunación y los trastornos del neurodesarrollo más allá del autismo han utilizado típicamente un pequeño conjunto de datos de evaluaciones neuropsiquiátricas a los 7-10 años de la década de 1990 en las que todos los participantes

recibieron todas las vacunas del primer año.^{38 62} Los estudios que utilizan este conjunto de datos han producido resultados contradictorios.^{38 62} Un estudio piloto reciente que utilizó datos de reclamaciones encontró una relación temporal entre la vacunación y la aparición de ciertos trastornos neuropsiquiátricos.²⁷

Si bien los contribuyentes al aumento de la discapacidad del desarrollo en niños del 9,5% en 2009 al 16,9%⁶³ han sido muy poco estudiados, el pensamiento actual favorece múltiples contribuyentes, incluido el sistema inmunológico, que es esencial para el desarrollo normal del cerebro y está implicado en la patogénesis de varios trastornos del neurodesarrollo.⁶⁴⁻⁶⁶ La investigación epigenética está explorando la compleja relación entre la expresión genética regulada por el desarrollo y la interacción de los factores de riesgo y las exposiciones ambientales prenatales e infantiles,⁴⁷ además de factores como el nivel socioeconómico, el parto prematuro y peso al nacer.⁶⁷ Un estudio de Iqbal et al. no encontró una asociación entre la cantidad de antígenos de la vacuna y los resultados neuropsicológicos.⁶⁸ Sin embargo, un estudio reciente examinó la viabilidad de examinar los ingredientes no antigénicos de la vacuna y descubrió que, de 34 ingredientes, solo la exposición al aluminio pudo cuantificarse de forma consistente, pero no evaluó posteriormente su impacto en los resultados clínicamente significativos.⁶⁹ Encontramos una fuerte asociación entre la exposición a la vacuna (en comparación con la ausencia de exposición) y el desarrollo de un trastorno del desarrollo neurológico (HR 5,84; IC 3,02-11,27), incluso después de controlar el género, la raza, el peso al nacer, la prematuridad y otros factores. Este aumento del riesgo se debió principalmente a trastornos del habla, retrasos en el desarrollo, tics, TDAH y discapacidades conductuales y motoras. La etiología de esta asociación no está clara, pero sugiere que la vacunación puede actuar como una influencia ambiental en niños susceptibles.

Fortalezas de este estudio

Las principales fortalezas de este estudio son que evaluó una población capturada, inscribió una cohorte de nacimientos consecutivos, evaluó a los sujetos solo durante su inscripción, se basó únicamente en los registros médicos para determinar diagnósticos, encuentros y vacunas administradas (a diferencia de

trabajos anteriores que a menudo se basaban en el recuerdo de los padres y datos de encuestas), contó con una cohorte completamente no expuesta y utilizó agrupaciones de afecciones de salud, lo que puede revelar relaciones que no son evidentes al evaluar trastornos específicos individualmente (especialmente si son poco frecuentes).

Aunque algunos resultados fueron inesperados, otros son consistentes con las conclusiones de revisiones sistemáticas previas, incluyendo las del IOM, como la relación causal aceptada entre la vacunación y la anafilaxia, que observamos, o el rechazo de una relación causal entre la vacunación y el cáncer o la vacuna triple vírica y el autismo.^{43 70} Esto contribuye a la validez interna de los hallazgos de este estudio.

Este estudio también minimizó el riesgo de clasificar erróneamente la exposición a las vacunas. En primer lugar, los estudios han demostrado una buena concordancia entre la vacunación electrónica y los registros médicos, así como entre el recuerdo parental y la revisión manual de los registros médicos, en particular para aquellos no expuestos a las vacunas.^{71 72} En segundo lugar, el historial clínico electrónico (HCE) de cada sujeto contenía datos de administración de vacunas de HFHS y del registro estatal de vacunación, lo que garantizaba la captura completa de las vacunaciones. En Michigan, todos los proveedores deben informar las vacunaciones al registro estatal dentro de las 72 horas posteriores a la administración. Este estudio, según nuestro conocimiento, incluye la cohorte más grande de niños completamente no expuestos a la vacunación, con observación en algunos sujetos de hasta 18 años.

Limitaciones de este estudio

Este estudio tiene limitaciones. Al ser retrospectivo, no podemos descartar la posibilidad de factores de confusión no identificados. Sin embargo, esta preocupación se ve atenuada por el hallazgo de asociaciones significativas entre la vacunación y determinados resultados, con algunos cocientes de riesgo de 2,5 a 6 veces el riesgo. Carecíamos de información sobre el estatus socioeconómico o factores potencialmente relevantes tras el nacimiento, como la dieta o el estilo de vida, pero ajustamos varios factores de confusión importantes, como el sexo, el origen étnico, la edad gestacional y el peso al nacer.

Para detectar la posibilidad de factores de confusión no controlados, la literatura sugiere evaluar trastornos sin una asociación causal esperada con la vacunación, como un resultado de control, como lesiones o cáncer.¹⁷ Cabe destacar que no encontramos asociación entre la exposición a la vacuna y el cáncer. Además, nos basamos en los códigos de diagnóstico en datos administrativos, que se utilizan comúnmente en la investigación epidemiológica, pero que presentan algunas limitaciones inherentes.

Los niños no vacunados tienen una menor utilización de la atención médica en general.⁷³ Las visitas de control coinciden con el calendario de vacunación y brindan más oportunidades de evaluación y diagnóstico en quienes reciben vacunas, en comparación con los niños no vacunados, lo que podría introducir un sesgo de verificación. En este estudio, los niños expuestos tuvieron un promedio de 7 consultas anuales, independientemente de si padecían una enfermedad crónica. Los niños no expuestos tuvieron un promedio de 2 consultas anuales, pero un promedio de casi 5 consultas anuales si se les diagnosticaba una enfermedad crónica. Esto probablemente demuestra que, cuando un niño presentaba una afección médica, sus padres buscaban atención médica. De hecho, muchas afecciones evaluadas en este estudio son graves y no pueden autotratarse, como asma, diabetes, anafilaxia o crisis asmática, lo que requiere atención médica urgente. No obstante, realizamos varios análisis de sensibilidad para explorar la influencia del uso de la atención médica con el fin de mejorar la validez interna de este estudio y minimizar el posible sesgo de verificación. Para garantizar que la menor duración del seguimiento del grupo no expuesto no influyera en los resultados, repetimos el análisis de riesgos proporcionales de Cox para el resultado compuesto de salud crónica para aquellos que participaron en el plan durante uno, tres y cinco años, y para aquellos que tuvieron al menos una consulta médica, lo que mostró resultados consistentes con los hallazgos generales. La asociación entre la vacunación y el desarrollo de una afección crónica fue independiente de estos factores. Por lo tanto, nuestros hallazgos no parecen deberse a un uso diferencial de los recursos sanitarios.

Nuestro estudio evaluó únicamente si la vacunación se asociaba con resultados clínicamente relevantes, afecciones que actualmente contribuyen a la creciente carga de enfermedades crónicas en niños. No

evaluamos la influencia de las relaciones temporales, las vacunas individuales ni el número de vacunas, lo que limita esta investigación, pero también minimiza la posibilidad de causalidad inversa.

Conclusión

En este estudio, observamos que la exposición a la vacuna en niños se asoció con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad crónica. Esta asociación se debió principalmente a un mayor riesgo de asma, atopia, eccema, enfermedades autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico. Esto sugiere que, en ciertos niños susceptibles, la exposición a la vacuna puede aumentar la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, en particular una de estas afecciones. Nuestros hallazgos preliminares no pueden demostrar causalidad y justifican una mayor investigación.

FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Características de nacimiento y datos demográficos estratificados por estado de exposición a la vacuna

Datos demográficos	Población del estudio (n = 18468)	Sin vacuna (n = 1957)	Cualquier vacuna (n = 16511)	Valor p
Masculino	9,395 (51%)	1,077 (55%)	8,318 (50%)	<0.001
Raza				<0.001
Blanco	6,858 (37%)	900 (46%)	5,958 (36%)	
Afroamericano	6,625 (36%)	453 (23%)	6,172 (37%)	
Asiático	1,131 (6%)	87 (4%)	1,044 (6%)	
Hispano	503 (3%)	31 (2%)	472 (3%)	
Otro	3,351 (18%)	486 (25%)	2,865 (17%)	
Peso al nacer				<0.001
Normal	17,701 (96%)	1,907 (97%)	15,794 (96%)	
Bajo	539 (3%)	21 (1%)	518 (3%)	
Muy bajo	228 (1%)	29 (2%)	199 (1.2%)	
Prematuridad	1,063 (6%)	34 (2%)	1,029 (6%)	<0.001
Dificultad respiratoria en el Nacimiento	685 (4%)	26 (1%)	659 (4%)	<0.001
Traumatismo de nacimiento	200 (1%)	4 (0%)	196 (1%)	<0.001
Inyecciones de la vacuna				
0	1,958 (10.6%)			
1-10	3,330 (18.0%)			
11-20	7,476 (40.5%)			
21-30	4,981 (27.0%)			
>30	724 (3.9%)			

Definiciones: Peso al nacer (Normal \geq 2.500 g; bajo peso al nacer = menos de 2.500 g; muy bajo peso al nacer = menos de 1.500 g)

La exposición a la vacuna a los efectos de comparar las características iniciales fue la recepción de cualquier vacuna durante la inscripción en el plan.

Tabla 2. Incidencia de enfermedades crónicas estratificadas por estado de exposición a la vacuna*

Resultado	Cualquier exposición a la vacuna	Sin exposición a la vacuna	TIR (IC del 95%)	P
	N (Incidencia por 1.000.000 pacientes-año)	N (Incidencia por 1.000.000 pacientes-año)		
Enfermedad crónica	4,732 (277.3)	160 (111.7)	2.48 (2.12-2.91)	<0.0001
Asma	2,867 (145.6)	52 (35.6)	4.09 (3.11-5.38)	<0.0001
Enfermedad atópica	946 (41.2)	23 (15.6)	2.64 (1.74-3.99)	<0.0001
Enfermedad autoinmune	201 (8.4)	2 (1.4)	6.16 (1.53-24.79)	0.01
Disfunción cerebral	8 (0.3)	0 (0.0)	∞	
Cáncer	169 (7.0)	13 (8.8)	0.79 (0.45-1.39)	0.42
Diabetes	42 (1.7)	0 (0.0)	∞	
Alergia alimentaria	577 (24.3)	30 (20.5)	1.19 (0.82-1.71)	0.36
Trastorno de salud mental	341 (15.9)	5 (4.5)	3.50 (1.45-8.46)	<0.01
Trastorno del neurodesarrollo	1,029 (50.2)	9 (8.2)	6.15 (3.19-11.86)	<0.0001
TDAH	262 (12.1)	0 (0.0)	∞	
Autismo	23 (1.1)	1 (0.9)	1.16 (0.16-8.62)	0.88
Discapacidad conductual	165 (7.6)	0 (0.0)	∞	
Retraso en el desarrollo	219 (10.1)	3 (2.7)	3.74 (1.20-11.68)	0.02
Discapacidad de aprendizaje	65 (3.0)	0 (0.0)	∞	
Discapacidad intelectual	5 (0.2)	0 (0.0)	∞	
Trastorno del habla	463 (21.8)	6 (5.4)	4.02 (1.80-9.00)	<0.001
Discapacidad motora	150 (6.9)	2 (1.8)	3.83 (0.95-15.47)	0.06
Tics	46 (2.1)	0 (0.0)	∞	
Otra discapacidad psicológica	9 (0.4)	0 (0.0)	∞	
Trastorno neurológico	127 (5.2)	12 (8.1)	0.64 (0.35-1.16)	0.14
Trastorno convulsivo	319 (13.3)	12 (8.2)	1.63 (0.92-2.91)	0.09

*No se pudieron calcular las tasas de incidencia para disfunción cerebral, diabetes, TDAH, tics o discapacidades conductuales, de aprendizaje, intelectuales u otras discapacidades psicológicas, ya que todos los casos ocurrieron en el grupo expuesto a la vacunación y no hubo casos en el grupo no expuesto.

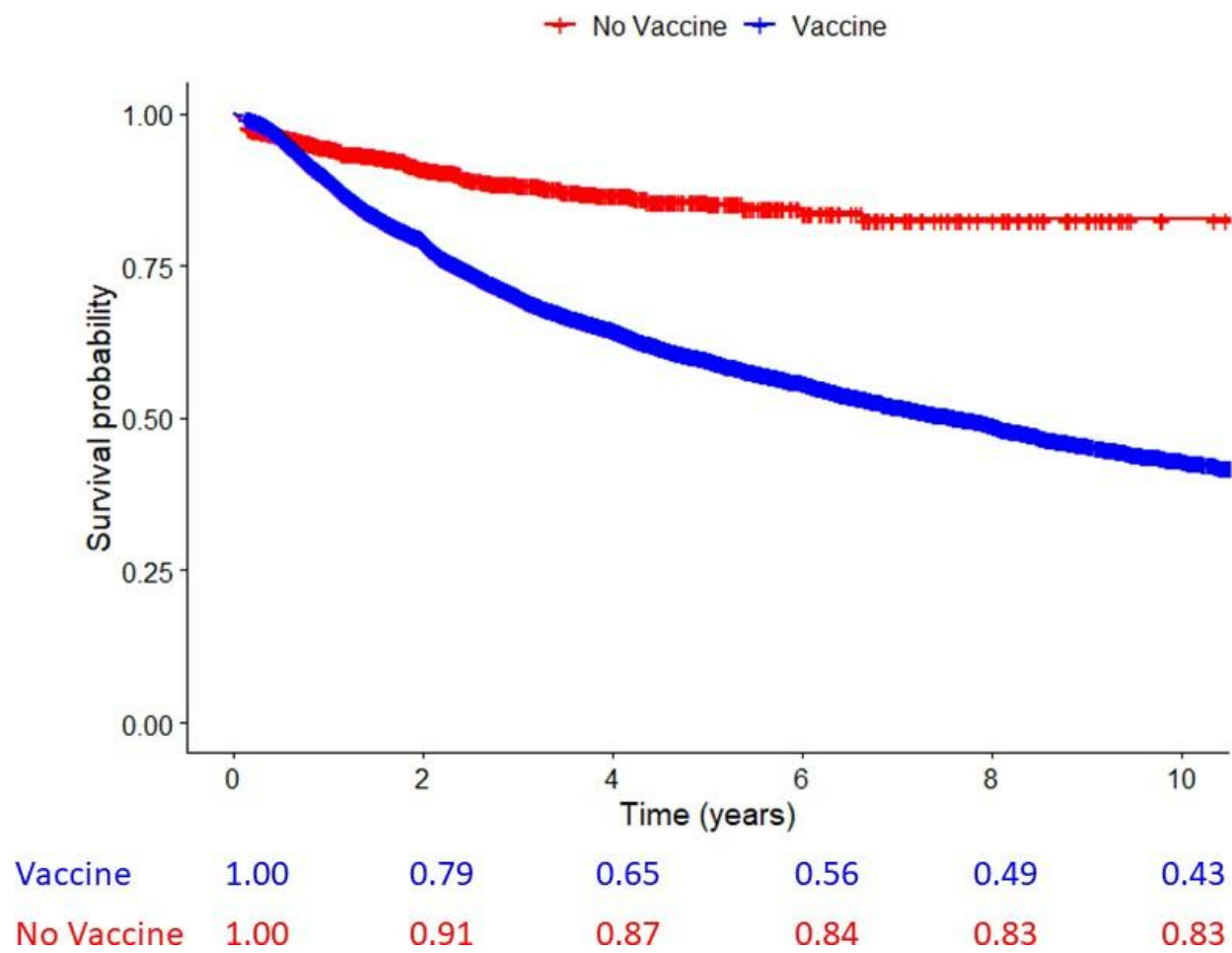
Tabla 3. Análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la exposición a la vacuna y el desarrollo de una afección crónica*

Resultado	HR sin ajustar (IC del 95%)	P	HR ajustado (IC del 95%)	P
Afección crónica	2.59 (2.21-3.03)	<0.0001	2.54 (2.16-2.97)	<0.0001
Asma	4.50 (3.42-5.93)	<0.0001	4.29 (3.26-5.65)	<0.0001
Enfermedad atópica	3.11 (2.06-4.71)	<0.0001	3.03 (2.01-4.57)	<0.0001
Enfermedad autoinmune	6.12 (1.52-24.67)	0.01	5.96 (1.48-24.11)	0.02
Disfunción cerebral	∞		∞	
Cáncer	0.86 (0.49-1.52)	0.61	0.90 (0.51-1.59)	0.72
Diabetes	∞		∞	
Alergia alimentaria	1.38 (0.96-2.00)	0.08	1.40 (0.97-2.02)	0.07
Trastorno de salud mental	1.69 (0.70-4.09)	0.25	1.63 (0.69-3.82)	0.26
Trastorno del neurodesarrollo	5.61 (2.91-10.82)	<0.0001	5.53 (2.91-10.51)	<0.0001
TDAH	∞		∞	
Autismo	1.01 (0.13-7.55)	0.99	0.62 (0.10-3.69)	0.60
Discapacidad conductual	∞		∞	
Retraso en el desarrollo	3.87 (1.24-12.10)	0.02	3.28 (1.13-9.55)	0.03
Discapacidad intelectual	∞		∞	
Discapacidad de aprendizaje	∞		∞	
Discapacidad motora	3.33 (0.82-13.48)	0.09	2.92 (0.82-10.40)	0.10
Trastorno del habla	4.84 (2.16-10.84)	0.0001	4.47 (2.05-9.74)	<0.001
Tics	∞		∞	
Otra discapacidad psicológica	∞		∞	
Trastorno neurológico	0.75 (0.41-1.36)	0.34	0.83 (0.46-1.51)	0.55
Trastorno convulsivo	2.01 (1.13-3.59)	0.02	1.66 (0.94-2.94)	0.08

FC ajustada por género, raza, peso al nacer, dificultad respiratoria al nacer, traumatismo al nacer y prematuridad.

* No se pudieron calcular los cocientes de riesgo para disfunción cerebral, diabetes, TDAH, tics o discapacidades conductuales, de aprendizaje, intelectuales u otras discapacidades psicológicas, ya que todos los casos ocurrieron en el grupo expuesto a la vacunación y no hubo casos en el grupo no expuesto.

Figura 1. Curva de Kaplan Meier: Supervivencia sin enfermedad crónica a 10 años según la exposición a la vacuna



REFERENCIAS

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dinámica de la obesidad y las enfermedades crónicas en niños y jóvenes. *JAMA*2010;303(7):623-30. doi: 10.1001/jama.2010.104 [Publicado en línea por primera vez: 18/02/2010]
2. Bethell CD, Kogan MD, Strickland BB, et al. Perfil nacional y estatal de los principales problemas de salud y la calidad de la atención médica para niños estadounidenses: disparidades clave en los seguros médicos y variaciones entre estados. *Pediatría académica*2011;11(3 Suppl):S22-33. doi: 10.1016/j.acap.2010.08.011 [Publicado en línea por primera vez: 21/05/2011]
3. Hinman AR, Orenstein WA, Schuchat A, et al. Enfermedades prevenibles por vacunación, inmunizaciones y MMWR--1961-2011. *Suplemento MMWR*2011;60(4):49-57. [Publicado en línea por primera vez: 07/10/2011]
4. Schuster M, Eskola J, Duclos P, et al. Revisión de la reticencia a las vacunas: fundamento, alcance y métodos. *Vacuna*2015;33(34):4157-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.035 [Publicado en línea por primera vez: 22/04/2015]
5. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. Cobertura de vacunación en niños de 19 a 35 meses - Estados Unidos, 2017. *MMWR Morb Mortal Representante semanal*2018;67(40):1123-28. doi: 10.15585/mmwr.mm6740a4 [Publicado en línea por primera vez: 12/10/2018]
6. Chen RT, DeStefano F, Pless R, et al. Desafíos y controversias en la seguridad de la inmunización. *Clínica de enfermedades infecciosas del norte de América*2001;15(1):21-39. viii. [Publicado en línea por primera vez: 17/04/2001]
7. Saada A, Lieu TA, Morain SR, et al. Elecciones de los padres y justificaciones para esquemas de vacunación alternativos: un estudio cualitativo. *Clínica Pediatría (Filadelfia)*2015;54(3):236-43. doi: 10.1177/0009922814548838 [Publicado en línea por primera vez: 10/09/2014]
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Actitudes, preocupaciones y fuentes de información sobre las vacunas reportadas por los padres de niños pequeños: resultados de la encuesta HealthStyles de 2009. *Pediatría*2011;127 Suppl 1:S92-9. doi: 10.1542/peds.2010-1722N [Publicado en línea por primera vez: 20/04/2011]
9. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. ¿Comprenden los padres las vacunas? Una encuesta telefónica nacional. *Pediatría*2000;106(5):1097-102. doi: 10.1542/peds.106.5.1097 [Publicado en línea por primera vez: 04/11/2000]
10. El calendario de vacunación infantil y su seguridad: Preocupaciones de las partes interesadas, evidencia científica y estudios futuros. Washington (DC), 2013.
11. Chen R. Seguridad de las vacunas. Filadelfia: WB Saunders 1999:1144-1163.
12. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Vacunas infantiles y riesgo de asma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):498-504. doi: 10.1097/00006454-200206000-00004 [Publicado en línea por primera vez: 17/08/2002]
13. McDonald KL, Huq SI, Lix LM, et al. El retraso en la vacunación contra la difteria, la tos ferina y el tétanos se asocia con un menor riesgo de asma infantil. *J Allergy Clin Immunol*2008;121(3):626-31. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.034 [Publicado en línea por primera vez: 22/01/2008]
14. Hurwitz EL, Morgenstern H. Efectos de la vacunación contra la difteria, el tétanos, la tos ferina o el tétanos sobre las alergias y los síntomas respiratorios relacionados con las alergias entre niños y adolescentes en los Estados Unidos. *J Manipulative Physiol Ther*2000;23(2):81-90. [Publicado en línea por primera vez: 14/03/2000]
15. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Un ensayo controlado aleatorio del efecto de las vacunas contra la tos ferina en la enfermedad atópica. *Arch Pediatr Adolesc Med*1998;152(8):734-8. doi: 10.1001/archpedi.152.8.734 [Publicado en línea por primera vez: 13/08/1998]
16. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. El aumento de la exposición a proteínas y polisacáridos estimulantes de anticuerpos presentes en las vacunas no se asocia con el riesgo de autismo. *J Pediatr*2013;163(2):561-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.001 [Publicado en línea por primera vez: 03/04/2013]
17. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, et al. Libro blanco sobre el estudio de la seguridad del calendario de vacunación infantil en el Vaccine Safety Datalink. *Vacuna*2016;34 Suppl 1:A1-A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.082 [Publicado en línea por primera vez: 03/02/2016]
18. Centros para la Prevención de Enfermedades. Diez grandes logros en salud pública: Estados Unidos, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Representante semanal*1999;48(12):241-3. [Publicado en línea por primera vez: 29/04/1999]
19. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. ¿Es la inmunización infantil un factor de riesgo para el asma o la alergia infantil? *Epidemiología*1997;8(6):678-80. doi: 10.1097/00001648-199710000-00011 [Publicado en línea por primera vez: 05/11/1997]

20. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Vacunación contra la tos ferina y asma: ¿existe una relación? *JAMA* 1994;272(8):592-3. [Publicado en línea por primera vez: 24/08/1994]
21. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW, et al. Momento de la vacunación infantil de rutina y riesgo de alergia alimentaria y eczema al año de edad. *Alergia* 2016;71(4):541-9. doi: 10.1111/all.12830 [Publicado en línea por primera vez: 29/12/2015]
22. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Vacunación y enfermedad alérgica: un estudio de cohorte de nacimiento. *Am J Salud Pública* 2004;94(6):985-9. doi: 10.2105/ajph.94.6.985 [Publicado en línea por primera vez: 14/07/2004]
23. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiología de las reacciones autoinmunes inducidas por la vacunación. *J Autoimmun* 2001;16(3):309-18. doi: 10.1006/jaut.2000.0491 [Publicado en línea por primera vez: 04/05/2001]
24. Karussis D, Petrou P. El espectro de los síndromes desmielinizantes inflamatorios del SNC posteriores a la vacunación. *Autoimmune Rev* 2014;13(3):215-24. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003 [Publicado en línea por primera vez: 12/02/2014]
25. Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Púrpura trombocitopénica idiopática y vacuna MMR. *Arch Dis Child* 2001;84(3):227-9. doi: 10.1136/adc.84.3.227 [Publicado en línea por primera vez: 24/02/2001]
26. Gallagher CM, Goodman MS. Vacunación contra la hepatitis B en neonatos varones y diagnóstico de autismo, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Salud Ambiental A* 2010;73(24):1665-77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317 [Publicado en línea por primera vez: 09/11/2010]
27. Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ, et al. Asociación temporal de ciertos trastornos neuropsiquiátricos después de la vacunación de niños y adolescentes: un estudio piloto de casos y controles. *Psiquiatría frontal* 2017;8:3. doi: 10.3389/fpsy.2017.00003 [Publicado en línea por primera vez: 6/02/2017]
28. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopia en niños de familias con un estilo de vida antroposófico. *Lanceta* 1999;353(9163):1485-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09344-1 [Publicado en línea por primera vez: 08/05/1999]
29. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U, et al. Vacunación temprana con BCG y tos ferina y enfermedades atópicas en niños en edad preescolar de 5 a 7 años de Augsburg, Alemania: resultados del Estudio MIRIAM. *Inmunología pediátrica para alergias* 2007;18(1):5-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00485.x [Publicado en línea por primera vez: 14/02/2007]
30. Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA, et al. Inmunización infantil y enfermedad atópica hasta la mediana edad: un estudio de cohorte prospectivo. *Inmunología pediátrica para alergias* 2010;21(2 Pt 1):301-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00950.x [Publicado en línea por primera vez: 17/12/2009]
31. Schmitz R, Poethko-Muller C, Reiter S, et al. Estado de vacunación y salud en niños y adolescentes: resultados de la Encuesta alemana de entrevistas y exámenes de salud para niños y adolescentes (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(7):99-104. doi: 10.3238/arztebl.2011.0099 [Publicado en línea por primera vez: 18/03/2011]
32. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. El riesgo de lupus eritematoso sistémico asociado con las vacunas: un estudio internacional de casos y controles. *Artritis reumatólogica* 2014;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429 [Publicado en línea por primera vez: 05/03/2014]
33. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Vacunas infantiles, calendario de vacunación y riesgo de diabetes mellitus tipo 1. *Pediatría* 2001;108(6):E112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112 [Publicado en línea por primera vez: 04/12/2001]
34. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al. Falta de asociación del síndrome de Guillain-Barré con las vacunaciones. *Enfermedades infecciosas clínicas* 2013;57(2):197-204. doi: 10.1093/cid/cit222 [Publicado en línea por primera vez: 13/04/2013]
35. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Incidencia de autismo según el estado de la vacuna MMR entre niños estadounidenses con hermanos mayores con y sin autismo. *JAMA* 2015;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077 [Publicado en línea por primera vez: 22/04/2015]
36. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, et al. Edad de la primera vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola en niños con autismo y sujetos de control emparejados por escuela: un estudio poblacional en el área metropolitana de Atlanta. *Pediatría* 2004;113(2):259-66. doi: 10.1542/peds.113.2.259 [Publicado en línea por primera vez: 03/02/2004]
37. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Exposición prenatal e infantil al timerosal de las vacunas e inmunoglobulinas y riesgo de autismo. *Pediatría* 2010;126(4):656-64. doi: 10.1542/peds.2010-0309 [Publicado en línea por primera vez: 15/09/2010]

38. Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, et al. Exposición al timerosal en la vida temprana y resultados neuropsicológicos 7-10 años después. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106-18. doi: 10.1093/jpepsy/jsr048 [Publicado en línea por primera vez: 26/07/2011]
39. Sibilia J, Maillefert JF. Vacunación y artritis reumatoide. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):575-6. doi: 10.1136/ard.61.7.575 [Publicado en línea por primera vez: 25/06/2002]
40. Vadala M, Poddighe D, Laurino C, et al. Vacunación y enfermedades autoinmunes: ¿está en el horizonte la prevención de efectos adversos para la salud? *EPMA J* 2017;8(3):295-311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y [Publicado en línea por primera vez: 13/10/2017]
41. Pulendran B, Ahmed R. Mecanismos inmunológicos de la vacunación. *Inmunología natural* 2011;12(6):509-17. [Publicado en línea por primera vez: 09/07/2011]
42. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, et al. Efectos inmunológicos no específicos de inmunizaciones infantiles de rutina seleccionadas: revisión sistemática. *BMJ* 2016;355:i5225. doi: 10.1136/bmj.i5225 [Publicado en línea por primera vez: 16/10/2016]
43. En: Stratton K, Ford A, Rusch E, et al., eds. Efectos adversos de las vacunas: evidencia y causalidad. Washington (DC) 2011.
44. Offit PA, Jew RK. Abordando las preocupaciones de los padres: ¿Contienen las vacunas conservantes, adyuvantes, aditivos o residuos nocivos? *Pediatría* 2003;112(6 Pt 1):1394-7. doi: 10.1542/peds.112.6.1394 [Publicado en línea por primera vez: 05/12/2003]
45. Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME, et al. Genes, regulación epigenética y factores ambientales: ¿cuál es el más relevante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes? *Autoimmune Rev* 2012;11(8):604-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.022 [Publicado en línea por primera vez: 02/11/2011]
46. Gomez JL. Epigenética en el asma. *Representante de alergia y asma de Curr* 2019;19(12):56. doi: 10.1007/s11882-019-0886-y [Publicado en línea primero: 30/11/2019]
47. Millan MJ. Un marco epigenético para los trastornos del neurodesarrollo: de la patogénesis a la terapia potencial. *Neurofarmacología* 2013;68:2-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.015 [Publicado en línea por primera vez: 19/12/2012]
48. Bollati V, Baccarelli A. Epigenética ambiental. *Herencia (Edinb)* 2010;105(1):105-12. doi: 10.1038/hdy.2010.2 [Publicado en línea por primera vez: 25/02/2010]
49. Kuriakose JS, Miller RL. Epigenética ambiental y enfermedades alérgicas: avances recientes. *Clin Exp Alergia* 2010;40(11):1602-10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03599.x [Publicado en línea por primera vez: 20/08/2010]
50. Mervis JS, McGee JS. Metilación del ADN y enfermedades inflamatorias de la piel. *Arch Dermatol Res* 2019 doi: 10.1007/s00403-019-02005-9 [Publicado en línea por primera vez: 07/11/2019]
51. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Inmunogenética de vacunas: desde la práctica clínica hasta la práctica clínica y la población. *Vacuna* 2008;26(49):6183-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.057 [Publicado en línea por primera vez: 05/07/2008]
52. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversómica: el campo emergente de la inmunogenética de eventos adversos de vacunas. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):431-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a6a511 [Publicado en línea por primera vez: 28/04/2009]
53. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversómica: un nuevo paradigma para la seguridad y el diseño de vacunas. *Expert Rev Vacunas* 2015;14(7):935-47. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249 [Publicado en línea por primera vez: 06/05/2015]
54. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades C. Epidemiología y Prevención de Enfermedades Prevenibles por Vacunación [Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html> consultado el 25/10/2019 2019.
55. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vacunación y autoinmunidad: ¿una relación peligrosa? *J Autoimmun* 2000;14(1):1-10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346 [Publicado en línea por primera vez: 29/01/2000]
56. Hayter SM, Cook MC. Evaluación actualizada de la prevalencia, el espectro y la definición de caso de las enfermedades autoinmunes. *Autoimmune Rev* 2012;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001 [Publicado en línea por primera vez: 06/03/2012]
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Perspectivas recientes sobre la epidemiología de las enfermedades autoinmunes: mejores estimaciones de prevalencia y comprensión de la agrupación de enfermedades. *J Autoimmun* 2009;33(3-4):197-207. doi: 10.1016/j.jaut.2009.09.008 [Publicado en línea por primera vez: 13/10/2009]

58. von Hertzen LC, Haahtela T. ¿Podría reducirse el riesgo de asma y atopía mediante una vacuna que induce una fuerte respuesta de tipo 1 de células T auxiliares? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(2):139-42. doi: 10.1165/ajrcmb.22.2.3753 [Publicado en línea por primera vez: 05/02/2000]
59. Strachan DP. Fiebre del heno, higiene y tamaño del hogar. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259 [Publicado en línea por primera vez: 18/11/1989]
60. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Seguridad de las vacunas que contienen timerosal: un estudio de dos fases de bases de datos computarizadas de organizaciones de mantenimiento de la salud. *Pediatría* 2003;112(5):1039-48. [Publicado en línea por primera vez: 05/11/2003]
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Las vacunas no se asocian con el autismo: un metaanálisis basado en la evidencia de estudios de casos y controles y de cohortes. *Vacuna* 2014;32(29):3623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085 [Publicado en línea por primera vez: 13/05/2014]
62. Smith MJ, Woods CR. La administración oportuna de la vacuna durante el primer año no afecta negativamente los resultados neuropsicológicos. *Pediatría* 2010;125(6):1134-41. doi: 10.1542/peds.2009-2489 [Publicado en línea por primera vez: 26/05/2010]
63. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prevalencia y tendencias de las discapacidades del desarrollo entre los niños en los Estados Unidos: 2009-2017. *Pediatría* 2019 doi: 10.1542/peds.2019-0811 [Publicado en línea por primera vez: 29/09/2019]
64. Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, et al. Nutrición, mecanismos inmunológicos e inmunomodulación dietética en el TDAH. *Psiquiatría infantil y adolescente europea* 2014;23(7):519-29. doi: 10.1007/s00787-014-0522-2 [Publicado en línea por primera vez: 05/02/2014]
65. Martino D, Zis P, Buttiglione M. El papel de los mecanismos inmunes en el síndrome de Tourette. *Res. Cerebral* 2015;1617:126-43. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.027 [Publicado en línea por primera vez: 23/05/2014]
66. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Activación inmunitaria materna y desarrollo cerebral anormal en trastornos del SNC. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):643-60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187 [Publicado en línea por primera vez: 15/10/2014]
67. Estados Unidos. Agencia de Protección Ambiental. Los niños estadounidenses y el medio ambiente. Tercera edición. Washington, D.C.: Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2013.
68. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW, et al. Número de antígenos en vacunas infantiles tempranas y resultados neuropsicológicos a la edad de 7 a 10 años. *Seguridad del fármaco farmacoevidencia* 2013;22(12):1263-70. doi: 10.1002/pds.3482 [Publicado en línea por primera vez: 13/07/2013]
69. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, et al. Exposición acumulativa y episódica al aluminio de la vacuna en una cohorte poblacional de niños pequeños. *Vacuna* 2015;33(48):6736-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.076 [Publicado en línea por primera vez: 1/11/2015]
70. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Seguridad de las vacunas utilizadas para la inmunización rutinaria de niños estadounidenses: una revisión sistemática. *Pediatría* 2014;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079 [Publicado en línea por primera vez: 03/08/2014]
71. Mullooly J, Drew L, DeStefano F, et al. Calidad de las bases de datos de vacunación de las HMO utilizadas para supervisar la seguridad de las vacunas infantiles. Equipo DataLink de Seguridad de las Vacunas. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):186-94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009785 [Publicado en línea por primera vez: 28/01/1999]
72. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR, et al. Evaluación de posibles factores de confusión y sesgo de clasificación errónea al estudiar la seguridad del calendario de vacunación infantil. *Pediatría académica* 2018;18(7):754-62. doi: 10.1016/j.acap.2018.03.007 [Publicado en línea por primera vez: 01/04/2018]
73. Wei F, Mullooly JP, Goodman M, et al. Identificación y características de quienes rechazan las vacunas. *BMC Pediatr* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18 [Publicado en línea por primera vez: 6/03/2009]