Traducido del inglés al español - www.onlinedoctranslator.com

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, PhD[1], Abigail Chatfield, MS[1], Amy Tang, PhD[1], Dr. Marcus Zervos[2,3]

Sistema de Salud Henry Ford, Detroit, MI

Departamento de Ciencias de la Salud Pública[1]

División de Enfermedades Infecciosas[2]

Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne, Detroit, MI[3]

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

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

Autor correspondiente:

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.

Abstracto

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

Diseño: Estudio de cohorte de nacimiento

Configuración: Sistema de salud integrado en Michigan.

Participantes:18.468 niños nacidos entre 2000 y 2016 inscritos en el plan de seguro del sistema de salud.

Principales medidas de resultados: Desarrollo de una condición de salud 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 tenían exposición 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 independientemente con un mayor riesgo de Desarrollar una enfermedad crónica (HR 2,53, IC 2,16-2,96). De las enfermedades crónicas, la exposición... La vacunación se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de asma (HR 4,25, IC 3,23-5,59), enfermedad autoinmune (HR 4,79, IC 1,36-16,94), enfermedad atópica (HR 3,03, IC 2,01-4,57), eczema (HR 1,31, IC 1,13-1,52) y trastorno del neurodesarrollo (HR 5,53, IC 2,91-10,51). No se observaron problemas de salud crónicos. Condiciones asociadas con un mayor riesgo en el grupo no expuesto. La probabilidad general de estar libre de una condición de salud crónica a los 10 años de seguimiento fue del 43% en el grupo expuesto a la vacunación y 83% en el grupo no expuesto.

Conclusión: Este estudio encontró que la exposición a la vacunación se asoció independientemente con una Aumento 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, enfermedades autoinmunes y trastornos del neurodesarrollo. Esto sugiere que, en ciertos niños, la exposición La vacunación puede aumentar la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, en particular en uno de los siguientes casos: estas condiciones.

Introducción

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

La vacunación ha reducido la incidencia de ciertas infecciones infantiles específicas y sus consecuencias morbilidad y mortalidad.[3] Sin embargo, la reticencia a vacunarse sigue siendo una barrera importante para mantener y La aceptación de la vacunación está aumentando y el número de padres que renuncian a todas las vacunas está aumentando.[4 5] Las preocupaciones comunes de los padres se relacionan con el crecimiento del calendario de vacunación y la administración de múltiples vacunas. contemporáneamente, y el potencial de consecuencias adversas para la salud a largo plazo a causa de la vacunación.[6-9] Las investigaciones que abordan estas preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas pueden 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 tener una duración insuficiente (≤ 30 días) para evaluar el impacto de una vacuna en los resultados de salud a largo plazo.[11] Sin embargo, una serie de procesos posteriores a la obtención de la licencia Los estudios observacionales han examinado, con resultados mixtos, si ciertas vacunas están asociadas con desarrollar ciertas condiciones de salud.[12-16] Una limitación importante de estos estudios, como lo destaca el Informe del Instituto de Medicina (IOM), El calendario de vacunación infantil y la seguridad,[10] es que "la mayoría La investigación relacionada con las vacunas se centra en los resultados de inmunizaciones individuales o combinaciones de vacunas. administrada en una sola visita", en lugar de comparar poblaciones completamente no vacunadas con aquellas recibir una o más vacunas. Esto llevó al IOM a recomendar estudios retrospectivos que evalúen la salud Resultados de las poblaciones vacunadas versus no vacunadas.

Por lo tanto, este estudio comparó los resultados de salud a corto y largo plazo dentro de un sistema de pago capturado. ambiente, 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 de estudio

Henry Ford Health System (HFHS) es un gran sistema de atención médica integrado verticalmente que ofrece Servicios primarios, pediátricos, agudos y especializados en el área metropolitana de Detroit, con 4,2 millones de pacientes ambulatorios. visitas anuales. El Plan Alianza de Salud (HAP), una organización de mantenimiento de la salud (HMO) sin fines de lucro y subsidiaria de HFHS, tiene aproximadamente 570.000 miembros inscritos, aproximadamente un tercio de los cuales Reciba atención dentro de HFHS. La diversa población de pacientes, los recursos clínicos y la información de HFHS Los sistemas tecnológicos 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 mediante el HAP y el HFHS. base de datos administrativa. Los sujetos fueron observados desde su nacimiento hasta la primera fecha: la baja del plan o 31 de diciembre de 2017. Las fuentes de datos para este estudio incluyeron registros médicos, clínicos y de pagadores de HFHS. y HAP, complementados con datos del registro de vacunación del estado de Michigan. Se incluyen tablas de datos. Encuentros (ambulatorios y de emergencia), hospitalizaciones, diagnósticos, procedimientos y datos de facturación de todos Servicios. Las vacunas evaluadas incluyeron todas las vacunas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (CDC) Calendario de vacunación recomendado para niños y adolescentes (Calendario de vacunación). Los datos de defunción fueron obtenido de los registros médicos electrónicos de HFHS y del Sistema de Registros Vitales del Estado de Michigan y Se realizó una revisión manual de historias clínicas para determinar la causa de muerte de los sujetos que murieron durante el plan. Inscripción. Todos los pacientes de HFHS reciben un número de registro médico vitalicio que se vincula a través de las tablas de datos.

El estudio fue revisado y aprobado por la Junta de Revisión Institucional de HFHS y se llevó a cabo en de acuerdo con las Directrices para la Buena Administración de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología Prácticas de farmacoepidemiología (https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm).

Población de estudio

Criterios de inclusión: nacido e inscrito en HAP para≥ 60 días entre el 1 de enero de 2000 y diciembre 31 de 2016 con HFHS designado como su sistema de atención primaria.

Criterios de exclusión: anomalías cromosómicas, parálisis cerebral, fibrosis quística, espina bífida, cardiopatía congénita, o afecciones cerebrales, neurológicas u otras afecciones congénitas presentes o descubiertas después

nacimiento. Estas exclusiones corresponden al objetivo de evaluar los resultados de salud a largo plazo en un cohorte de nacimiento generalmente sana.

Definiciones y evaluación de resultados

El resultado principal de este estudio fue un resultado compuesto de salud crónica que incluía condiciones identificadas por la Iniciativa de Medición de la Salud Infantil y Adolescente,[2] y aumentado con condiciones consideradas de interés público o importancia para la salud pública en el Libro Blanco de los CDC sobre Estudio de la seguridad del calendario de vacunación infantil.[17] El compuesto incluye: diabetes, asma, alergia alimentaria, cáncer, disfunción cerebral, enfermedades atópicas y autoinmunes y neurológicas, Trastorno del desarrollo neurológico, convulsiones y salud mental. Un sujeto con uno o más de estos fue... clasificado como con una condición de salud crónica. Otras condiciones de salud evaluadas, pero que no forman parte del Compuestos, incluyen ataque de asma o broncoespasmo, anafilaxia, eczema (agudo y crónico), oído Infección (aguda y crónica) y alergia al maní.

Identificamos la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena y Décima Revisión (CIE-19) pertinente. Diagnósticos (CIE-9-CM y CIE-10-CM) de encuentros de atención médica durante la inscripción en el plan para el condiciones de interés. Los sujetos se clasificaron según la exposición a las inmunizaciones antes del inicio de cada condición (expuesto versus no expuesto) y luego se compararon según el estado de exposición.

La disfunción cerebral se definió como encefalopatía o encefalitis. Trastornos del desarrollo neurológico. Se definieron como autismo, tics, TDA/TDAH, retraso en el desarrollo, trastorno del habla y del aprendizaje, motor, Discapacidad intelectual, conductual y psicológica. El trastorno de salud mental se definió como ansiedad, depresión, bipolar, fobia, trastorno emocional, psicosis, somatoforme y alimentario, maníaco, mental, Trastornos del estado de ánimo, obsesivo-compulsivos, de personalidad y de estrés/adaptación. Solo para niños mayores de 2 años. Se evaluaron los trastornos del desarrollo neurológico y de la salud mental. El eccema crónico se definió como... Al menos una recurrencia 60 días o más después del primer episodio. La infección crónica del oído se definió como al menos dos recurrencias dentro de un año después del primer episodio.

Análisis estadístico

Las características descriptivas se informan como porcentajes, valores medios ± desviaciones estándar o

Valores medianos con rangos intercuartiles (RIC). Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para comparar la diferencia en

Diferencias en las características basales entre niños vacunados y no vacunados al nacer. El número

Se calcularon el número de eventos para cada resultado y la tasa de incidencia por 1.000.000 pacientes-año (pt-año).

Se presentan las razones de tasas de incidencia, calculadas mediante modelos de regresión de Poisson, con su 95% asociado.

intervalos de confianza. 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 de 10 años de desarrollar una condición de salud crónica desde el nacimiento hasta el primer episodio

de la afección y se clasifican según la exposición previa a la inmunización (expuestos versus no expuestos). Los grupos

se compararon con el uso de una prueba de rango logarítmico. A*PAG*-Un valor < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Dado que el tiempo de inscripción fue más corto en general en el grupo no expuesto, se realizaron análisis de sensibilidad

Repitiendo los análisis anteriores para los sujetos matriculados durante al menos 1 año, 3 años y 5 años. Además, para

Para superar el sesgo de verificación potencial en sujetos con niveles más bajos de utilización de la atención médica, realizamos

un análisis de sensibilidad repitiendo los análisis anteriores solo en aquellos sujetos con al menos un encuentro

en HFHS durante la inscripción al plan.

Resultados

Población de estudio

Un total de 18.468 sujetos consecutivos cumplieron los criterios de elegibilidad, de los cuales 1.957 no estaban expuestos y

16.511 estuvieron expuestos a al menos una vacuna, véase la Tabla 1. En los sujetos expuestos, la mediana del número de

La vacunación fue de 18 (RIC 2-28). Las características más comunes en el grupo expuesto fueron el sexo femenino,

Raza afroamericana, bajo peso al nacer, prematuridad, dificultad respiratoria y traumatismo al nacer. La mediana

El tiempo de seguimiento fue de 904 (RIC 392-1.954) días para todos los sujetos, 970 (RIC 430-2.093) días para los expuestos.

sujetos, y 461 (RIC 196-1.081) días para sujetos no expuestos (con inscripción de hasta 6.575 días en el

grupo expuesto y 6.386 días en el grupo no expuesto).

Resultados clínicos

Tasas de incidencia y razones de tasas de incidencia (IRR), basadas en el estado de exposición antes de desarrollar la enfermedad.

condición, se calcularon, véase la Tabla 2. En general, el desarrollo de una condición de salud crónica ocurrió

con mayor frecuencia en el grupo expuesto a la vacunación frente a los no expuestos (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 del asma, enfermedades atópicas y autoinmunes, y trastornos de salud mental y del desarrollo neurológico, incluidos retraso del desarrollo y trastorno del habla. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre exposición a las vacunas y la incidencia de cáncer, alergia alimentaria, autismo, discapacidad motora o neurológica o trastorno convulsivo.

Otras afecciones que se presentaron con mayor frecuencia en los sujetos expuestos incluyeron infección de oído (IRR 6,63, IC 5,73-7,66), infección crónica del oído (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 aumento de la incidencia de eczema (IRR 1,06, IC 0,91-1,23), eczema crónico (IRR 0,94, IC 0,74-1,20) o alergia al maní (IRR 6,80, IC 0,95-48,69).

Después del ajuste multivariado, 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), ver Tabla 3. La exposición a la vacuna se asoció de forma independiente con un aumento riesgo de asma, eczema, enfermedades atópicas y autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico, incluidos retraso del desarrollo y trastorno del habla. Otras variables del modelo se asociaron independientemente con Los que tenían mayor riesgo de desarrollar un trastorno de salud crónico eran de género masculino (HR 1,33, IC 1,26-1,41), afroamericanos Raza estadounidense (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 fue significativa. asociado con un mayor riesgo de cáncer, alergia alimentaria, autismo, discapacidad motora o neurológica, convulsiones o Trastorno de salud mental. No se pudieron calcular las tasas de incidencia ni los índices de riesgo para la 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.

La exposición a la vacuna también se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar otras afecciones, incluida la infección de oído (HR 7,00, IC 6,05-8,10), la infección de oído 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) o alergia al maní (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 condición de salud 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 log-rank, p<0,0001), ver Figura 1.

Hubo seis fallecimientos en la cohorte durante el reclutamiento. Tras la revisión manual de los registros médicos, incluido el certificado de defunción cuando esté disponible, se determinó que la causa de la muerte se debió a una complicación evolución clínica desde el nacimiento (2 expuestos, 1 no expuesto), lesión cerebral (1 expuesto) y causa desconocida (2 expuesto).

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 Se realizó un estudio sobre el desarrollo de una condición de salud crónica para los sujetos inscritos en el plan de salud durante al menos 1 año. año, 3 años y 5 años que demostraron resultados consistentes. La exposición a la vacuna se asoció con mayor incidencia de una condición de salud crónica para los sujetos inscritos al menos durante 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 desarrollo de una condición de salud crónica para 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 de verificación sesgo en sujetos con niveles más bajos de utilización de atención médica, realizamos un análisis de sensibilidad repitiendo Los análisis anteriores utilizan solo sujetos con al menos un encuentro durante el reclutamiento. Exposición a la vacuna. Se asoció con una mayor incidencia de una condición de salud crónica para sujetos con al menos un problema de salud. encuentro (IRR 1,83, IC 1,56-2,14), así como un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad crónica (HR 1,87, IC 1,60-2,19).

Discusión

Principales hallazgos

Este estudio es un análisis exhaustivo para determinar si la exposición a la vacunación está asociada con el desarrollo de cualquier condición de salud crónica a largo plazo en los niños, o si los resultados son similares, o superior a los no expuestos. No encontramos ninguna asociación estadística entre la exposición a la vacuna y cáncer, alergia alimentaria, autismo, trastorno convulsivo y ciertas otras afecciones. Las comparaciones estadísticas podrían No se pueden realizar estudios para ciertas afecciones, como diabetes y TDAH, porque no hubo casos en el grupo no expuesto. A pesar de esto y en contra de nuestras expectativas, encontramos 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 condición de salud, en comparación con los niños no expuestos a la vacunación. Esta asociación se debió principalmente Impulsado por un mayor riesgo de asma, atopia, eczema, enfermedades autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico. Trastornos. En general, nuestros hallazgos sugieren que, en ciertos niños, la exposición a la vacunación puede aumentar la probabilidad de desarrollar una condición de salud crónica, particularmente para uno de estos trastornos.

Interpretación y comparación con estudios previos

Las vacunas han contribuido a reducir muchas infecciones específicas y la morbilidad relacionada. mortalidad y se consideran un logro importante de salud pública del siglo pasado.[18]Los CDC El calendario de vacunación ha evolucionado de cinco vacunas en 1994 a 15 en 2020. A pesar de estos avances, Hay una escasez de datos que evalúen el impacto de la vacunación en los resultados de salud a largo plazo, ya sea beneficioso o perjudicial, particularmente para afecciones relacionadas con el sistema inmunitario.

Limitados por las pautas éticas, los ensayos clínicos previos y posteriores a la autorización de las vacunas rara vez incluyen una 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, eczema, 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 verdadero grupo de comparación no expuesto, como el de este estudio, y por lo tanto, generalmente evalúan la recepción

(vacunados) versus no recibir una vacuna (no vacunados) en una cohorte que recibe la mayoría de las otras vacunas (vacunados).

Por ejemplo, un estudio diseñado para evaluar la relación entre el estado de vacunación (uno o más versus ninguno) y los resultados de salud a largo plazo en los niños fue una encuesta de padres basada en la población realizado en Alemania.[31]Aunque limitado por el sesgo de selección y el recuerdo parental, no encontró diferencias estadísticas. Asociación de la vacunación con atopia, eczema o asma.[31]Sin embargo, la medida de la vacunación fue limitado a ciertas vacunas, y el grupo muy pequeño no expuesto puede haber estado expuesto a otras vacunas como varicela, rotavirus, neumococo, meningococo, influenza y/u otras.

Según el IOM (2013), pocos estudios han evaluado el Calendario de Vacunación, o variaciones del mismo, y su asociación con los resultados de salud y ninguno ha comparado las diferencias entre personas completamente no vacunadas poblaciones 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 (cualquier vacuna) y niños completamente no expuestos en un entorno de pagador capturado que depende de los diagnósticos y el estado de vacunación de los registros médicos.

Mecanismos biológicos que explican cómo la exposición a la vacuna en ciertos individuos podría aumentar Los riesgos para la salud no están claros y están fuera del alcance de este estudio, pero probablemente varían según la condición, la vacuna y características del receptor. Un tema común en la literatura es que la vacunación puede desencadenar un efecto genético y/o susceptibilidad inmunológica.[39 40]Las vacunas tienen como objetivo estimular una respuesta inmune específica del antígeno, sin embargo Existen importantes lagunas en la comprensión de los complejos mecanismos inmunológicos implicados y existe preocupación Se ha planteado la cuestión de los posibles efectos inmunológicos adversos o no deseados en receptores susceptibles.[41 42] Según un informe del IOM, las investigaciones epidemiológicas y mecanicistas sugieren que la mayoría de las personas que experimentar una respuesta adversa a una vacuna tener una susceptibilidad preexistente debido a variantes genéticas (en ADN humano o microbioma), exposiciones ambientales, comportamientos, enfermedades intermedias, desarrollo escenario u otros.[43]Consideradas como una exposición ambiental, además de antígenos, las vacunas también contienen pequeñas cantidades de conservantes, adyuvantes, aditivos y sustancias residuales de la fabricación proceso.[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 cómo...
Los genes se expresan sin que se produzcan alteraciones en la secuencia genética del ADN. Las investigaciones han demostrado que
La epigenética puede desempeñar un papel en la patogénesis de muchas enfermedades, entre ellas el asma, la atopia y el eczema.
enfermedades autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico, aunque las etiologías precisas varían y siguen siendo en gran medida
desconocido.[45-50]Variaciones individuales mediadas genéticamente en la inmunogenicidad y reactividad de las vacunas
Se ha demostrado.[51 52]El campo de la "adversómica" de las vacunas, aunque está en sus inicios, busca aportar una
Enfoque de medicina de precisión en la práctica de vacunas mediante el uso de métodos genómicos, epigenéticos y
Enfoques bioestadísticos para identificar mejor a las personas susceptibles a un resultado adverso de la vacuna.
prevenir o minimizar las consecuencias adversas.[52 53]Esto es importante porque, como enfatiza el CDC,
Las vacunas generalmente se administran a personas sanas de manera preventiva y, debido a su uso generalizado, cualquier
Un problema de seguridad, aunque poco frecuente, puede afectar a un gran número de personas.[54]Los resultados de este estudio, aunque preliminares,
sugieren que actualmente subestimamos el 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 trombocitopenia.
púrpura, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré
síndrome.[10 23 24 55]El espectro de la autoinmunidad abarca alrededor de 80 trastornos, la mayoría considerados
Son poco frecuentes, pero en conjunto tienen una prevalencia poblacional estimada del 4,5% al 9,4%.[56 57]Aunque patógeno
Los mecanismos de las enfermedades autoinmunes no se comprenden bien en general, y menos aún en el caso de las enfermedades autoinmunes.
Secuelas tras la vacunación, el pensamiento contemporáneo favorece los factores ambientales desencadenantes
autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles, que implica regulación epigenética.[45]Propuesto
Los mecanismos por los cuales las vacunas pueden contribuir a las reacciones autoinmunes son el mimetismo molecular (estructural).
similitud entre un componente de la vacuna y un autoantígeno) y la activación de los espectadores (agentes microbianos
activar células inmunes autorreactivas pre-cebadas).[40]

Algunos estudios han encontrado que la vacunación y los trastornos atópicos, como el asma, el eczema y otros
Las alergias están asociadas, mientras que otras no.[12 13 20 22 28]Las infecciones infantiles parecen tener un impacto significativo
protección contra la atopia y se ha sugerido que la vacunación puede contribuir a la atopia al inducir una
desequilibrio entre las dos clases de células T auxiliares (Th1 y Th2) en individuos genéticamente susceptibles.[58]

[59]Encontramos un riesgo de asma más de 4 veces mayor y un riesgo de ataque de asma más de 6 veces mayor en aquellos expuestos a la vacunación. Este hallazgo es consistente con Odent et. al., que encontró que recibir la vacuna DTP, versus no recibirla La recepción 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 estuvieron expuestos a otras vacunas y el grupo con menor prevalencia del asma no estaban expuestos a ninguna vacuna (10,7% para el grupo DTP frente al 1,1% en el grupo que no recibió ninguna vacuna) vacunas), aunque el pequeño número de estas últimas limitó las comparaciones estadísticas.

La mayoría de los estudios sobre vacunación y resultados de desarrollo evaluaron la vacuna MMR.[35 36]o timerosal[26 37 60] Exposición y autismo.[61]Estos estudios por lo general no encontraron asociación, lo que 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 Se han descubierto posibles asociaciones entre la vacunación y los trastornos del desarrollo neurológico más allá del autismo. Por lo general, se utiliza un pequeño conjunto de datos de evaluaciones neuropsiquiátricas de 7 a 10 años a partir de la década de 1990 en la 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. resultados.[38 62]Un estudio piloto reciente que utilizó datos de reclamaciones encontró una relación temporal entre la vacunación y aparición de ciertos trastornos neuropsiquiátricos.[27]

Mientras que los factores que contribuyeron al aumento de la discapacidad del desarrollo en los niños pasaron del 9,5% en 2009 al 16,9%[63] Se ha estudiado muy poco y el pensamiento actual favorece la existencia de múltiples contribuyentes, incluido el sistema inmunológico. que es esencial para el desarrollo normal del cerebro y está implicada en la patogénesis de varias trastornos del desarrollo neurológico.[64-66]La investigación epigenética está explorando la compleja relación entre Expresión genética regulada por el desarrollo e interacción del riesgo ambiental prenatal e infantil factores y exposiciones,[47]Además de factores como el nivel socioeconómico, el parto prematuro y el parto... peso.[67]Un estudio de Iqbal et al. no encontró una asociación entre el número de antígenos de la vacuna y resultados neuropsicológicos.[68]Sin embargo, un estudio reciente examinó la viabilidad de examinar los no ingredientes de la vacuna antigénica y se descubrió que de 34 ingredientes, solo la exposición al aluminio podía ser cuantificado de manera consistente, pero no evaluó posteriormente el impacto del aluminio en aspectos clínicamente significativos resultados.[69]Encontramos una fuerte asociación entre la exposición a la vacuna (versus ninguna exposición) y desarrollo de un trastorno del desarrollo neurológico (HR 5,84, IC 3,02-11,27) incluso después de controlar el género, raza, peso al nacer, prematuridad y otros factores. Este aumento del riesgo se debió principalmente al habla.

Trastornos del espectro autista, retrasos en el desarrollo, tics, TDAH y discapacidades conductuales y motoras. La etiología de esta La asociación no está clara, pero sugiere que la vacunación puede servir como una influencia ambiental en niños susceptibles.

Puntos fuertes de este estudio

Las principales fortalezas de este estudio son que evaluó una población capturada, inscribió a un grupo consecutivo cohorte de nacimiento, evaluó a los sujetos solo mientras estaban inscritos y solo se basó en los registros médicos para determinar diagnósticos, encuentros y vacunas administradas (a diferencia de trabajos anteriores que a menudo dependían de los padres) datos de recuperación y de encuesta), tenían una cohorte completamente no expuesta y utilizaron agrupaciones de condiciones de salud, que puede revelar relaciones que no son evidentes cuando se evalúan trastornos específicos individualmente (sobre todo si son raros).

Aunque algunos resultados fueron inesperados, otros son consistentes con las conclusiones de estudios anteriores. revisiones sistemáticas, incluidas 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 Cáncer o vacuna triple vírica y 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 la vacuna. En primer lugar, los estudios han demostrado Buena concordancia entre los registros electrónicos de vacunación y salud, y tanto el recuerdo parental como el manual Revisión de registros médicos, particularmente de aquellos no expuestos a vacunas.[71] [72]En segundo lugar, el EHR de cada sujeto contenía datos de administración de vacunas de HFHS y del registro de inmunización estatal, lo que garantizaba una captura completa de vacunas. En Michigan, todos los proveedores deben informar las vacunas al registro estatal dentro de los 72 horas de administración. Este estudio, hasta donde sabemos, incluye la cohorte más grande de niños completamente no expuestos a la vacunación con observación en algunos sujetos hasta los 18 años.

Limitaciones de este estudio

Este estudio tiene limitaciones. Al ser retrospectivo, no podemos descartar la posibilidad de que existan causas no identificadas. factores de confusión. Sin embargo, esta preocupación se ve atenuada por el hallazgo de asociaciones significativas entre Vacunación y resultados específicos, con algunos cocientes de riesgo de 2,5 a 6 veces el riesgo. Carecíamos de información.

sobre el estatus socioeconómico o sobre factores post parto potencialmente relevantes, como la dieta o el estilo de vida, perose ajustó para varios factores de confusión basales importantes, como el género, la etnia, la edad gestacional y el peso al nacer. Para detectar el potencial de confusión no controlada, la literatura sugiere evaluar los trastornos sin asociación causal esperada con la vacunación, un resultado de control, como lesiones o cáncer.[17]En tono rimbombante En este sentido, no encontramos ninguna asociación entre la exposición a la vacuna y el cáncer. Además, nos basamos en códigos de diagnóstico en datos administrativos, que se utilizan comúnmente en la investigación epidemiológica pero tienen algunos limitaciones inherentes.

En general, los niños no vacunados utilizan menos los servicios de atención sanitaria.[73]Las visitas a los pozos coinciden con la calendario de vacunación y brindar más oportunidades de evaluación y diagnóstico en quienes reciben vacunas, en comparación con niños no vacunados, lo que podría introducir un sesgo de verificación. En este estudio, Los niños expuestos tuvieron un promedio de 7 encuentros anuales, independientemente de tener una condición de salud crónica. Los niños no expuestos tuvieron un promedio de 2 encuentros anuales, pero un promedio de casi 5 encuentros anuales. si se le diagnostica una enfermedad crónica. Esto probablemente demuestra que cuando un niño tenía una enfermedad... condición, los padres buscaron atención médica. De hecho, muchas afecciones evaluadas en este estudio son graves y No se pueden automedicar, como asma, diabetes, anafilaxia o ataque de asma, lo que justifica atención médica urgente. Atención. No obstante, realizamos varios análisis de sensibilidad para explorar la influencia de la atención médica. utilización para mejorar la validez interna de este estudio y minimizar el posible sesgo de verificación. Para garantizar que la duración más corta 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 en el plan para uno, entre tres y cinco años y para aquellos que tuvieron al menos un encuentro con atención médica, que demostró resultados en consonancia con los hallazgos generales.La asociación entre la vacunación y el desarrollo de una enfermedad crónica La condición era independiente de estos factores. Por lo tanto,Nuestros hallazgos no parecen deberse a diferencias Utilización de recursos de salud.

Nuestro estudio evaluó únicamente si la vacunación estaba asociada con factores clínicamente relevantes. Resultados, condiciones que actualmente contribuyen a la creciente carga de enfermedades crónicas en los niños. no evaluó la influencia de las relaciones temporales, las vacunas individuales o el número de vacunas, lo que limita esta investigación pero también minimiza el potencial de causalidad inversa.

Conclusión

En este estudio, encontramos que la exposición a la vacuna en niños estaba asociada con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de salud crónico.Esta asociación fue impulsada principalmente por un mayor riesgo de asma, atopia, eccema, enfermedades autoinmunes y trastornos del desarrollo neurológico. Esto sugiere que en ciertos En los niños susceptibles, la exposición a la vacunación puede aumentar la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica. condición, particularmente para una de estas condiciones. Nuestros hallazgos preliminares no pueden probar causalidad y justifican una mayor investigación.

FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Características de nacimiento y demografía estratificadas por estado de exposición a la vacuna

Demografía	Población de estudio (n=18.468)	Sin vacuna (n=1.957)	Cualquier vacuna (n=16.511)	*PAG*-valor
Masculino	9.395 (51%)	1.077 (55%)	8.318 (50%)	<0,001
Carrera				<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%)	
Precocidad	1.063 (6%)	34 (2%)	1.029 (6%)	<0,001
Dificultad respiratoria en Nacimiento	685 (4%)	26 (1%)	659 (4%)	<0,001
Trauma del nacimiento	200 (1%)	4 (0%)	196 (1%)	<0,001
Inyecciones de vacunas				
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≥ 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 vacuna Exposición N (Incidencia por 1.000.000 pt-años)	Sin vacuna Exposición N (Incidencia por 1.000.000 pt-años)	TIR (IC del 95%)	*PAG*
Condición de salud 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 del desarrollo	219 (10.1)	3 (2.7)	3,74 (1,20-11,68)	0.02
Discapacidad de aprendizaje	65 (3.0)	0 (0.0)	-	
Trastorno del habla por	5 (0,2)	0 (0.0)	-	
discapacidad intelectual	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.

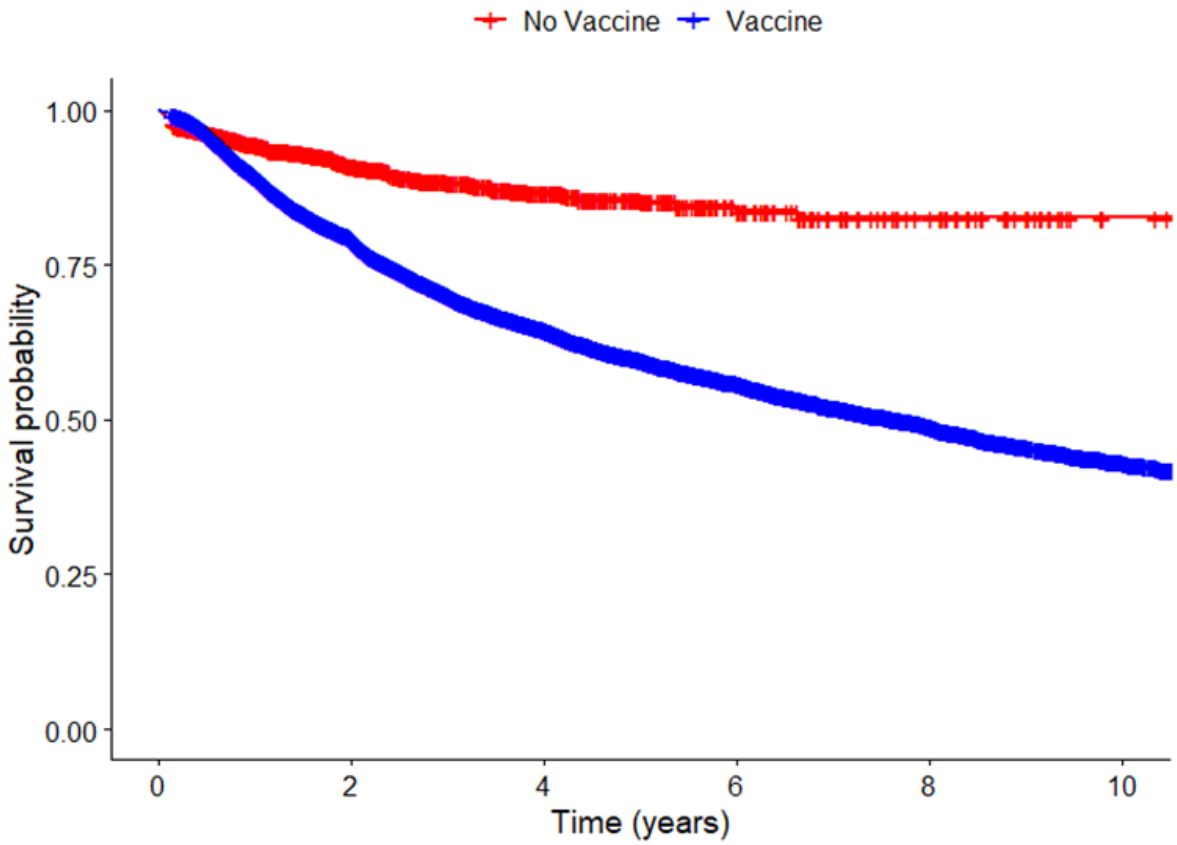
Tabla 3. Análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la exposición a la vacuna y el desarrollo de una enfermedad crónica*

Resultado	FC no ajustada (IC del 95%)	*PAG*	HR ajustado (IC del 95%)	*PAG*
Condición de salud 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 del 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



Vaccine	1.00	0.79	0.65	0.56	0.49	0.43
No Vaccine	1.00	0.91	0.87	0.84	0.83	0.83

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 Autoinmun*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. *Autoinmune 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/fpsyt.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 Augsburgo, 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 reumatológica* 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? *Autoinmune 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. Adversomía: 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 Autoinmun* 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. *Autoinmune 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 Autoinmun* 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 atopia 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 farmacoepidemiol* 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]