

Estudio piloto comparativo de la salud de niños vacunados o no vacunados, entre 6 y 12 años en EEUU

Anthony R. Mawson¹Brian D.Ray², Azad R. Bhuiyan³ and Binu Jacob⁴

¹ Catedrático, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Instituto de Salud Pública, Jackson State University, Jackson MS 39213, EE UU

²Presidente, Instituto Nacional de Investigación de Educación en Casa, Apartado de Correos 13939, Salem, OR 97309, EEUU

³Catedrático Adjunto, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Instituto de Salud Pública, Jackson State University, Jackson MS 39213, EE UU

Resumen

Las vacunas han evitado millones de enfermedades infecciosas, la hospitalización y muerte de niños en Estados Unidos Sin embargo las consecuencias en la salud a largo plazo del programa de vacunaciones siguen siendo inciertas. Con el fin de abordar esta cuestión el Instituto Americano de Medicina recomendó llevar a cabo un estudio. El propósito de este estudio era 1) comparar los niños vacunados y sin vacunar en una amplia gama de consecuencias en la salud 2) determinar, si es que existiese, una relación entre la vacunación y trastornos del neurodesarrollo (TND), y si sigue siendo significativa después de ajustar otros factores medidos. Se llevó a cabo un estudio transversal de madres de niños educados en casa en colaboración con organizaciones de educación en casa en cuatro estados de EEUU: Florida, Luisiana, Mississippi y Oregón. Las madres completaron un cuestionario anónimo online sobre sus hijos biológicos de entre 6 y 12 años, referentes a factores relevantes del embarazo, el parto, las vacunas, las enfermedades diagnosticadas por un médico, los medicamentos usados, y los servicios de salud utilizados. Los TND, una medida diagnóstica derivada, fueron definidos cuando se cumplían uno o más de las tres siguientes diagnósticos interrelacionados estrechamente: trastorno de aprendizaje, TDAH y TEA (Trastorno de Espectro Autista). Se obtuvo una muestra conveniente de 666 niños, de los cuales 261 (39%) no habían sido vacunados. Los niños vacunados tenían menos probabilidades que los niños sin vacunar, de haber sido diagnosticados de varicela y tosferina, pero más probabilidades de ser diagnosticados de neumonía, otitis media, alergias y TND. Tras el ajuste, resultó que seguían asociados significativamente a los TND estar vacunado, pertenecer al género masculino y parto prematuro. Sin embargo en un modelo final ajustado con interacción, la vacunación, no el parto prematuro, seguía estando relacionada con los TND. La suma de parto prematuro y vacunación se asociaban en una probabilidad 6.6 veces mayor de padecer TND (95% CI: 2.8, 15.5). En conclusión, niños educados en casa y vacunados mostraban un índice superior de alergias y TND que los educados en casa sin vacunar. Mientras que la vacunación seguía significativamente asociada a los TND después de controlar otros factores. Parto prematuro conjuntamente con la vacunación se asociaban a un incremento sinérgico aparente de probabilidades de padecer TND. Pero se necesita una investigación adicional con muestras mayores e independientes, y diseños de investigación más fuertes para verificar y comprender estos inesperados resultados a fin de poder optimizar el conocimiento del impacto de las vacunas en la salud de los niños.

Vocabulario

Odds Ratio (OR) es una medida de asociación entre una exposición y un resultado. Representa las probabilidades de que ocurra un resultado dada una exposición particular, en comparación con las probabilidades de que el resultado ocurra en ausencia de esa exposición. Las "odds ratio" se usan con mayor frecuencia en los estudios de casos y controles, sin embargo, también se pueden usar en diseños de estudios transversales y de cohortes (con algunas modificaciones y / o suposiciones).

Confidence Interval (Intervalo de Confianza) mide la probabilidad de que los parámetros de población estén entre dos valores fijos.

Abreviaturas

TDAH – Trastorno de Déficit de Atención y Hiperactividad

TND – Trastorno de Neurodesarrollo

TEA- Trastorno del Espectro Autista

TEL- Trastorno Específico del Lenguaje

PCV-7 – Vacuna Conjunta de Neumococos

VAERS – Sistema de Denuncia de Reacciones Adversas a las Vacunas (Vaccine Adverse Events Reporting System)

CDC – Centro de Control de Enfermedades

Introducción

Las vacunas constituyen uno de los mayores logros de la ciencia biomédica y son una de las más efectivas intervenciones en salud pública del siglo veinte. [1]. Entre los niños americanos nacidos entre 1995 y 2013, se estima que la vacunación ha prevenido 322 millones de enfermedades, 21 millones de hospitalizaciones y 732,000 muertes prematuras, con un ahorro económico de 1.38 trillones de dólares [2]. Aproximadamente el 95% de niños americanos de la edad de educación infantil reciben todas las vacunas recomendadas como requisito para el ingreso en el colegio y la guardería [3,4], con el propósito de prevenir que tengan lugar o se extiendan las enfermedades infecciosas, que eran los objetivos [5]. Los avances en la biotecnología contribuyen al desarrollo de vacunas nuevas para su amplio uso [6].

De acuerdo con el programa actualmente recomendado de vacunas pediátricas [7], los niños americanos reciben hasta unas 48 dosis de vacunaciones para 14 enfermedades, desde el nacimiento hasta la edad de 6 años, cifra que se ha incrementado continuamente desde los años 50, en particular desde la creación del Programa de Vacunas para Niños en 1994. Este programa

empezó con las vacunas que tenían como blanco las siguientes nueve enfermedades: difteria, tétanos, tosferina, polio, haemophylus influenza tipo b, hepatitis B, sarampión, paperas y rubeola. Entre 1995 y 2013 se añadieron nuevas vacunas contra cinco enfermedades adicionales para los niños de menos de 6 años: varicela, hepatitis A, infecciones por neumococo, gripe y rotavirus.

Aunque se llevan a cabo pruebas inmunológicas y de seguridad con las vacunas antes de su aprobación por la Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos, los efectos a largo plazo de las vacunas individuales, y del programa de vacunación en sí, se desconocen [8]. Se reconoce que las vacunas conllevan riesgos de efectos adversos agudos y crónicos graves, como complicaciones neurológicas e incluso muerte [9], pero estos riesgos se consideran tan raros que el programa de vacunación se considera seguro y efectivo para casi todos los niños [10].

Hay muy pocas pruebas aleatorias en términos de morbilidad y mortalidad de las vacunas existentes recomendadas para niños, en parte debido a preocupaciones éticas el impedimento o retraso del momento de vacunar a los niños asignados a un grupo de control. Una excepción que fue retirada era la vacuna antisarampión de títulos elevados de anticuerpos, después de varias pruebas experimentales en el oeste de África que demostraban su interacción con la vacuna de difteria-tétanos-tosferina, resultando en un incremento significativo del 33% de mortalidad en niños [11]. Las pruebas de seguridad en estudios de observación incluyen un número limitado de vacunas, por ejemplo la vacuna de varicela, paperas y rubeola, y la de hepatitis B, pero ninguna sobre el programa de vacunación infantil. No hay mucho conocimiento sobre la historia de seguridad y protección contra enfermedades contagiosas de las vacunas a largo plazo [12]. Tampoco se conocen los niveles de seguridad y efectos a largo plazo de los ingredientes de las vacunas como adyuvantes y conservantes [13]. Otros motivos preocupantes serían la seguridad y rentabilidad de las vacunas nuevas contra enfermedades potencialmente letales para los individuos, pero que tienen un impacto menor sobre la salud de la población general, como por el ejemplo la vacuna contra el meningococo grupo b [14]

El conocimiento de los efectos adversos posteriores a la vacunación se basa principalmente en los informes voluntarios al VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) de médicos y padres. Sin embargo el índice de informes sobre lesiones graves por una vacuna se estima en un <1% [15]. Estas consideraciones llevaron al antiguo Instituto Médico (ahora Academia Nacional de Medicina) a recomendar en 2005 el desarrollo de un plan de cinco años para que los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) investigaran la seguridad de las vacunas [16,17]. En su análisis de 2011 y 2013 sobre los efectos adversos de las vacunas, el Instituto Médico concluyó que hay pocos problemas de salud causados o asociados a las vacunas, ni encontró pruebas de que el plan de vacunación no fuera seguro [18,19]. Otro análisis sistemático, encargado por la Agencia Americana para Desarrollo y Calidad de la Salud para identificar las faltas de datos en las pruebas de la seguridad del programa de vacunación infantil, concluyó que las reacciones adversas graves post vacunacionales son extremadamente raras [20]. El Instituto Médico, sin embargo, indicó que aún hacían falta estudios: Comparar las consecuencias en la

salud de los niños vacunados y sin vacunar; Examinar los efectos acumulativos a largo plazo de las vacunas; el momento apropiado de la vacunación con relación a la edad y condición del niño; el del número de vacunas administradas de una sola vez; el efecto de otros ingredientes de las vacunas en relación a las consecuencias en la salud; los mecanismos de lesión asociados a la vacunación [19].

Un factor que complica la evaluación del programa de vacunación es que las vacunas para las enfermedades infecciosas tienen efectos complejos e indeterminados sobre la morbilidad y la mortalidad y que van más allá de la prevención de la enfermedad que se pretende prevenir. La existencia de tales efectos conlleva el reto de tener que admitir que cada una de las vacunas afecta al sistema inmunológico, a su manera y no tienen ningún efecto fisiológico a parte de la protección contra el patógeno objetivo [21]. Los efectos indeterminados de algunas vacunas parecen ser beneficiosos en unos casos, mientras que en otros parecen incrementar la morbilidad y mortalidad [22,23]. Por ejemplo, las vacunas del sarampión y el bacilo Calmette-Guerin (prevención tuberculosis), supuestamente reducen la morbilidad y la mortalidad en general [24], mientras que las vacunas de difteria-tétanos-tosferina [25] y Hepatitis B [26] tienen el efecto opuesto. Se desconocen los mecanismos responsables de estos efectos indeterminados pero puede que involucren los *inter alia*: interacciones entre las vacunas y sus ingredientes, por ejemplo, si las vacunas están vivas o sin activar; la última vacuna administrada; presencia de micronutrientes como vitamina A; secuencia de administración de las vacunas; y sus posibles efectos combinados y acumulativos [21].

Una controversia actual importante es la cuestión de si las vacunas tienen un papel en los TND, que incluyen en términos generales, trastornos de aprendizaje, TDAH y el TEA. La controversia ha sido avivada por el hecho de que los Estados Unidos están sufriendo el desarrollo de lo que se ha descrito como una “pandemia silenciosa” de neurotoxicidad subclínica, en su mayoría, en la que aproximadamente el 15% de niños varones sufren de trastorno de aprendizaje, déficit sensoriales y retrasos en el desarrollo (27.28%). En 1996 se estimaba que la prevalencia de TEA de un 0,42%. En 2010 había subido a un 1.47% (1 de 68), 1 de 42 chicos afectados y 1 de 189 chicas afectadas [29]. Más recientemente, y basado en un cuestionario del CDC a los padres entre 2011-2014, se estimaba que un 2.24% de los niños (1 de 45) tenían un TEA. Los índices de otros trastornos del desarrollo, sin embargo, como la incapacidad intelectual, parálisis cerebral, pérdida de audición y de visión, han disminuido y no han sufrido cambios [30]. Los índices de prevalencia de TDAH también han subido notablemente en las últimas décadas [31]. A los incrementos anteriores en la prevalencia de trastornos de aprendizaje han seguido unos índices disminuidos en la mayoría de los estados, debido posiblemente a los cambios en los criterios de diagnóstico [32].

Se cree que gran parte del incremento en los diagnósticos de los TND en las últimas décadas se debe a un conocimiento mayor del autismo y unas herramientas de detección más sensibles y, por lo tanto, a un número mayor de niños que tienen síntomas menos marcados del autismo. Sin embargo, estos factores no explican el incremento total [33]. El incremento geográficamente extendido en los TEA Y el TDAH sugiere el papel de un factor medioambiental al cual casi todos

los niños se hallan expuestos. Las sustancias fito-químicas usadas en la agricultura son un foco actual de la investigación [34-37]

Se desconoce por el momento el posible factor vacunal que esté contribuyendo al incremento en los diagnósticos de TND, al faltar datos referentes a las consecuencias en la salud de los niños vacunados y sin vacunar. El hecho de que el Programa de Compensación por Lesiones causadas por Vacunas (VICP) haya compensado con 3.2 billones de dólares lesiones causadas por vacunas desde su creación en 1986 [38] sugiere la necesidad de llevar a cabo tales estudios. Un estudio de las reclamaciones que han sido compensadas por VICP para las encefalopatías y trastornos convulsivos causados por vacunas encontró 83 reclamaciones en las que se reconoció su causa en daños cerebrales. En todos los casos, el Tribunal de Reclamaciones Federales, en los acuerdos de resolución, reconoció que los niños tenían autismo o un TEA. [39]. Por otra parte, numerosos estudios epidemiológicos no han hallado asociación alguna entre la recepción de vacunas seleccionadas (concretamente sarampión, parotiditis y rubeola combinados) y el autismo [10, 40-45], y no hay ningún mecanismo aceptado por el cual las vacunas pudieran provocar autismo [46].

Un reto importante en el estudio comparativo de niños vacunados y sin vacunar ha sido haber podido identificar una fuente accesible de niños sin vacunar, porque la gran mayoría de los niños en Estados Unidos están vacunados. Los niños educados en casa se prestan a este tipo de estudios porque una proporción más alta está sin vacunar que los niños que asisten a los colegios públicos [47].

Las familias que educan a sus hijos en casa tienen una media de ingresos aproximadamente igual que las familias nacionales de parejas casadas, con unos años superiores de educación formal, y la media del tamaño de familia es más grande (algo más de 3 hijos) en comparación con la media nacional de algo más de 2 hijos [48-50]. Hay una sobre-representación en la región sur de las familias que educan a sus hijos en casa - aproximadamente el 23% no son de raza blanca, y la distribución por edades de los niños educados en casa en los cursos desde Infantil a 2º de Bachillerato es similar a la de los niños nacionales [51]. Durante el curso escolar 2011-2012 [52] aproximadamente el 3% de la población fue educado en casa.

Los objetivos de este estudio fueron 1) comparar niños vacunados y sin vacunar en una gama amplia de consecuencias en la salud, incluyendo las condiciones agudas y crónicas, el uso de los servicios de salud y los medicamentos y 2) determinar si una asociación encontrada entre la vacunación y los TND, en caso de haberla, seguía siendo significativa una vez corregida la medición de otros factores.

Métodos

Planificación del estudio

Para poner en marcha el estudio se creó una colaboración con el Instituto Nacional de Educación en Casa (NHERI), organización que ha formado parte de la investigación pedagógica de la

educación en casa durante muchos años y que tiene sólidos y amplios contactos con la comunidad de educación en casa por todo el país (www.nheri.org). El Consejo de Revisión Institucional de la Universidad de Jackson State aprobó el protocolo del estudio.

Diseño del estudio

El estudio se diseñó como un sondeo transversal de las madres de niños educados en casa referente a sus hijos biológicos vacunados o no entre las edades de 6 a 12 años. No había información disponible sobre las familias que educaban a sus hijos en casa y por lo tanto no había una población definida ni un marco de muestreo para poder hacer un estudio aleatorio ni para determinar los índices de las respuestas. Sin embargo el objetivo de nuestro estudio piloto no era obtener una muestra representativa de los niños educados en casa, sino una muestra de conveniencia de niños sin vacunar con un tamaño suficiente para evaluar las diferencias significativas en los resultados entre los grupos.

Empezamos con la selección de 4 estados (Florida, Luisiana, Mississippi y Oregón) para el sondeo (Primera Etapa). El NHERI recopiló una lista de organizaciones estatales y locales de educación en casa, con una totalidad de 84 en Florida, 18 en Luisiana, 12 en Mississippi y 17 en Oregón. Se hicieron los primeros contactos en junio 2012. El NHERI contactó con los directores de cada organización estatal a través del correo electrónico para pedir su apoyo. Un segundo correo se envió explicando el propósito del estudio y su historia, pidiendo que fuera enviado a los miembros (Segunda Etapa). Había un enlace a un cuestionario online que no pedía ninguna información personal. Intentamos recopilar el máximo número de respuestas posibles, porque nuestra subvención sólo duraba 12 meses, y sólo contactamos a las familias indirectamente a través de las organizaciones de educación en casa. Se pidió a las madres biológicas de niños entre 6 y doce años que contestaran para poder estandarizar la recopilación de datos y para poder incluirlos sobre factores relacionados con el embarazo y el parto que pudieran tener que ver con la salud actual de los niños. Se seleccionó el rango de edad de entre 6 y 12 años porque ya se habrían recibido la mayoría de las vacunas recomendadas.

Reclutamiento y consentimiento informado

Se pidió a los directores de las organizaciones de educación en casa que firmaran un acuerdo y que facilitaran el número de familias asociadas. Los que no respondieron recibieron una segunda notificación. Sin embargo pocos proporcionaron la información pedida. Unas llamadas telefónicas a los directores dieron la impresión de que todos se habían puesto en contacto con sus miembros informando del estudio. Tanto la carta a las familias con las preguntas en la encuesta se expresaban de una forma neutral hacia las vacunas. Nuestra carta a los padres empezaba así:

“Estimados Padres, Este estudio está relacionado con una cuestión actual importante sobre la salud: si existe relación a largo plazo entre la vacunación y la salud de los niños. Las vacunas son uno de los descubrimientos más importantes en la medicina, sin embargo se conoce poco sobre su impacto a largo plazo. El objetivo de este estudio es valorar los efectos de las vacunas mediante

comparación entre niños vacunados y no vacunados en relación a un número de consecuencias importantes en la salud...”

A los que respondieron se les pidió el consentimiento para participar, su estado de residencia, el código postal, y que confirmaran que tenían hijos biológicos de entre 6 y 12 años. La empresa de comunicaciones Qualtric (<http://qualtrics.com>) era el servidor de la página web de la encuesta. A fin de mejorar los índices de respuesta y finalización, el cuestionario incluía sólo preguntas cerradas con la respuesta sí o no. Un número de madres que educaban en casa se ofrecieron para ayudar al NHERI a difundir el estudio a sus círculos de contactos de educación en casa. Algunas organizaciones nacionales también aceptaron difundir el estudio en los estados designados. La encuesta online estuvo abierta tres meses en el verano de 2012. No había, ni fueron ofrecidos incentivos económicos para completar la encuesta.

Definiciones y medidas

El estado de vacunación fue clasificado como Sin Vacunar/No Vacunado (sin vacunas previas), Parcialmente Vacunado (que había recibido algunas pero no todas las vacunas recomendadas) y Completamente Vacunado (había recibido todas las vacunas recomendadas de acuerdo a su edad), según indicaban las madres. Estas categorías se desarrollaron con la premisa de que cualquier efecto a largo plazo de las vacunas sería más evidente en los niños completamente vacunados que en los parcialmente vacunados y raro o inexistente en los niños sin vacunar. Se pidió a las madres que usaran las cartillas de vacunación de sus hijos para indicar las vacunas recomendadas y las dosis que su hijo había recibido. No se pidieron las fechas de vacunaciones para no agobiar a los encuestados y reducir la posibilidad de información errónea. Tampoco se pidió información sobre las consecuencias adversas relacionadas con las vacunas, porque esto no era nuestro propósito. Tampoco pedimos las fechas de diagnósticos, porque las enfermedades crónicas muchas veces empiezan gradualmente y se diagnostican mucho después de la aparición de los síntomas. Al administrarse la mayoría de las vacunas antes de los 6 años, sería lógico y de esperar que al reconocimiento y diagnóstico de la mayor parte de las condiciones crónicas hubiese precedido la vacunación.

Se pidió a las madres que indicaran todas aquellas enfermedades diagnosticadas por un médico en su hijo/s de entre una lista de más de 40 enfermedades agudas y crónicas. Otras preguntas incluían el uso de los servicios de salud e intervenciones, revisiones dentales, consultas por enfermedad al médico, los medicamentos empleados, drenajes insertados, número de días hospitalizados, grado de actividad física (número de horas que el niño realizaba actividades fuertes en un día típico entre semana), número de hermanos, estructura familiar (madre y padre viviendo en casa, divorciados o separados), ingresos familiares y/o nivel elevado de educación de la madre o del padre, e interacción social con niños de fuera de la familia. Las preguntas específicamente para la madre incluían aquellas sobre condiciones relacionadas con el embarazo, la exposición a un ambiente adverso (definido como vivir cerca, entre 2-4 km, de una fábrica de muebles, un sitio de residuos peligrosos, o una fábrica de procesamiento de madera). Los TND,

una categoría diagnóstica derivada, fue definida como tener uno o más de estos tres diagnósticos estrechamente relacionadas o superpuestos: trastorno de aprendizaje, TDA y TEA [53]

Métodos Estadísticos

Se llevaron a cabo análisis bivariados de datos (análisis estadístico de la relación entre dos variables. NdT) sin ajustar utilizando las pruebas de Chi cuadrado para valorar la hipótesis nula de no asociación entre el estado de vacunación y las consecuencias en la salud – enfermedades agudas y crónicas diagnosticadas por un médico, medicamentos y uso de los servicios médicos. En la mayoría de análisis se agruparon niños vacunados parcial y totalmente, llamándoles el grupo “vacunado”. El grupo de control eran los niños sin vacunar. El segundo propósito del estudio era determinar si cualquiera asociación encontrada entre la vacunación y los trastornos de neurodesarrollo seguía siendo significativa después de controlar otros factores medidos. Fueron computadas las estadísticas descriptivas de todas las variables para determinar las frecuencias y porcentajes de las variables categóricas y las medias (\pm SD) de las variables continuas. La intensidad de asociaciones entre el estado de vacunación y las consecuencias en la salud se examinaron con el uso de Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza. Los Odds Ratio describen la intensidad de la asociación entre dos variables categóricas medidas simultáneamente y son medidas apropiadas de aquella relación en un estudio transversal.[54] Se llevaron a cabo los análisis de regresión logística ajustada utilizando SAS (versión 9.3) para determinar los factores asociados con los TND.

Resultados

Características socio-demográficas de los encuestados

La información de los 415 cuestionarios proporcionó datos sobre 666 niños educados en casa. La Tabla 1 muestra las características de los encuestados. Las madres tenían una media de edad de unos 40 años, cristianas, casadas y típicamente blancas, habían terminado la universidad y tenían ingresos familiares de entre 50,000\$ y 100,000\$. Para la mayoría de las encuestadas (80-86%), las razones por las que educaban a sus hijos en casa eran por el ambiente moral, para mejorar las relaciones familiares o para tener mayor contacto con su hijo o hijos.

Los niños también eran en su mayoría blancos (88%), con un predominio pequeño de chicas (52%) y con una media de edad de 9 años. En relación a su estado de vacunación, 261 (39%) estaban sin vacunar, 208 (31%) estaban parcialmente vacunados y 197 (30%) habían recibido todas las vacunas recomendadas. Todos los análisis estadísticos realizados están basados en estas cifras.

Enfermedad Aguda

La probabilidad de que los niños vacunados (n=405), agrupando los vacunados parciales y completos, hubieran pasado la varicela era mucho menor que la de los niños sin vacunar (7.9% vs 25.3%, $p < 0.001$; Odds Ratio = 0.26, 95% Intervalo de Confianza 0.2, 0.4) y la tosferina (pertussis) (2.5% vs 8.4%, $p < 0.001$, OR 0.3, 95% CI: 0.1, 0.6) y menor, no significativamente, de haber pasado la rubeola (0.3% vs 1.9%, $p = 0.04$, OR 0.1, 95%, CI: 0.01, 1.1). Sin embargo los niños vacunados tenían significativamente más probabilidad que los no vacunados de haber sido diagnosticados de otitis media (19.8% vs 5.8% $p < 0.001$; OR 3.8, 95% CI: 2.1,6.6) y una neumonía (6.4% vs 1.2%, $p < 0.001$, OR 5.9, 95% CI: 1.8, 19.7). No se apreciaban diferencias significativas con respecto a la hepatitis A o B, fiebre alta en los últimos seis meses, sarampión, paperas, meningitis (viral o bacteriana), la gripe o rotavirus (Tabla 2).

Enfermedad crónica

Los niños vacunados tenían mucha más probabilidad que los no vacunados de haber sido diagnosticados de lo siguiente: rinitis alérgica (10.4% vs 0.4%, $p < 0.001$; OR 30.1, 95%, CI: 4.1,219.3), otras alergias (22.2% vs 6.9% $p < 0.001$; OR 3.9, 95%, CI: 2.3,6.6), eczema (dermatitis atópica (9.5% vs 3.6%, $p = 0.035$; OR 2.9, 95%, CI: 1.4,6.1), trastorno de aprendizaje (5.7% vs 1.2%, $p = 0.003$, OR 5.2, 95% CI: 1.6,17.4), TDAH (4.7% vs 1.0%, $p = 0.013$, OR 4.2,95% CI:1.2,14.5), TEA (4.7% vs 1.0%, $p = 0.013$, OR 4.2, 95%, CI: 1.2,14.5), cualquier trastorno de neurodesarrollo (o sea trastorno de aprendizaje, TDAH o TEA) (10.5% vs 3.1%, $p < 0.001$, OR 3.7,95%, CI: 1.7,7.9) y cualquier enfermedad crónica (44.0% vs 25.0%, $p < 0.001$, OR 2.4, 95%, CI: 1.7,3.3). No se observaron diferencias significativas con respecto al cáncer, la fatiga crónica, trastorno de conducta, enfermedad de Crohn, depresión, diabetes tipo 1 o 2, encefalopatías, epilepsia, pérdida de audición, Hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide juvenil, obesidad, convulsiones, síndrome de Tourette ni de servicios recibidos según la Ley educativa de las Personas con Discapacidad.(Tabla 3)

Vacunación Parcial versus Vacunación Completa

Los niños parcialmente vacunados ocupaban una posición intermedia entre los niños completamente vacunados y los no vacunados con respecto a algunas, aunque no todas, las repercusiones en la salud. Por ejemplo, como se ve en la Tabla 4, los niños parcialmente vacunados ocupaban una posición intermedia (aparentemente perjudicial) con respecto a la rinitis alérgica, TDH, el eczema y los trastornos de aprendizaje.

Diferencia de género en la enfermedad crónica

Entre los niños vacunados (agrupando los parcial y completamente vacunados) los de género masculino tenían más probabilidad que las niñas de ser diagnosticados de una condición crónica muy significativa en el caso de la rinitis alérgica (13.9% vs 7.2%, $p = 0.03$,OR 2.1,95%, CI: 1.1,4.1), TEA (7.7% vs 1-9%, $p = 0.006$,OR 4.3,95%; CI:1.4,13.2) y cualquier trastorno de neurodesarrollo (14.4% vs 6.7%, $p = 0.01$, OR 2.3,95%, CI:1.2,4.6) (Tabla 5)

Uso de los Medicamentos y los Servicios Médicos

Los niños vacunados (agrupando los parcial y completamente vacunados) tenían muchas más probabilidades que los no vacunados de usar medicación para las alergias (20.0% vs 1.2%, $p<0.001$,OR 21.5,95% CI:6.7,68.9), de haber usado los antibióticos en los últimos 12 meses (30.8%vs15.4%, $p<0.001$,OR2.4,95%,CI:1.6,3.6) y de haber usado medicamentos para la fiebre por lo menos una vez (90.7% vs67.8%, $p<0.001$,OR 4.6,95% CI:3.0,7.1). Los vacunados también tenían más probabilidades de haber tenido una revisión médica ordinaria en los últimos 12 meses (57.6% vs 37.2% $p<0.001$,OR 2.3,95%,CI:1.7,3.2),de haber ido al dentista durante el último año (89.4% vs80.5%, $p<0.001$,OR 2.0,95%,CI:1.3,3.2),de haber ido a un médico o una clínica en el último año por enfermedad (36%vs16.0%, $p<0.001$,OR 3.0,95%,CI:2.0,4.4),de haber recibido drenajes (3.0%vs0.4%, $p<0.018$,OR:8.0,95%,CI:1.0,66.1) y de haber pasado una o más noches en un hospital (19.8%vs12.3%, $p<0.012$, OR 1.8,95%,CI:1.1,2.7) (Tabla 6)

Tabla 1: Características de los encuestados^a

| | |
|-------------------------------------|-------------------------|
| | Media (SD) ^a |
| Edad (N=407) | 40.59(6.7) |
| | Numero (%) ^a |
| Raza | |
| Blanca | 382 (92.5%) |
| No-Blanca | 21(7.6%) |
| Total | 413 |
| Educacion | |
| Bachillerato o Menos | 35(8.5%) |
| Algún curso universitario | 114 (27. 5%) |
| Universidad Terminada | 187 (45.2%) |
| Post- Graduados | 78 (18.5%) |
| Total | 414 |
| Ingresos Brutos Totales por Familia | |
| <\$49,999 | 123 (30. 8%) |
| \$50,000-100,000 | 182 (45 .5%) |
| >\$100,000 | 95 (23.8%) |
| Total | 400 |
| Religión | |
| Cristiana | 375 (91.2%) |
| No-Cristiana | 36(8.8%) |
| Total | 411 |
| Estado Civil | |
| Casado | 386 (93. 7%) |
| No Casado | 26 (6.3%) |
| Total | 412 |

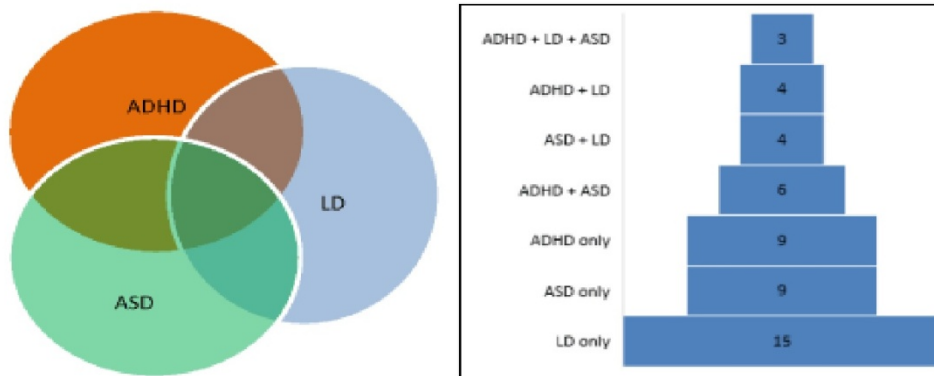


Figura 1: Coincidencia y distribución de los trastornos del neurodesarrollo diagnosticado por médicos y basados en informes de madres.

Tabla 2: Estado de Vacunación y consecuencias en la salud –Enfermedades Agudas

| | Vacunados (n=405) | Sin Vacunar (n=261) | Total (n=666) | Chi ² | P Valor | Odds Ratio (95% CI) |
|--------------|----------------------|------------------------|---------------|------------------|---------|------------------------|
| Varicela | | | | | | |
| Si | 32 (7.9%) | 66 (25.3%) | 98 (14.7%) | 38.229 | < 0.001 | 0.26 (0.2 - 0.4) |
| No | 373 (92.1%) | 195 (74.7%) | 568 (85.3%) | | | |
| Otitis media | | | | | | |
| Si | 80 (19.8%) | 16(5.8%) | 96 (14.4%) | 26.643 | < 0.001 | 3.8 (2.1 - 6.6) |
| No | 325 (80.2%) | 245 (94.2%) | 507 (85.6%) | | | |
| Neumonía | | | | | | |
| Si | 26 (6.4%) | 3 (1.2%) | 29 (4.4%) | 10.585 | < 0.001 | 5.9 (1.8 - 19.7) |
| No | 379 (93.6%) | 258 (98.8%) | 637 (95.6%) | | | |
| Tosferina | | | | | | |
| Si | 10 (2.5%) | 22 (8.4%) | 32 (4.8%) | 12.326 | < 0.001 | 0.3 (0.1 - 0.6) |
| No | 395 (97.5%) | 239 (91.6%) | 634 (95.2%) | | | |
| Rubeola | | | | | | |
| Si | 1 (0.3%) | 5 (1.9%) | 6 (0.9%) | 4.951 | 0.037 | 0.1 (0.01 - 1.1) |
| No | 404 (99.6%) | 256 (98.1%) | 660 (99.1%) | | | |

Tabla 3: Estado de vacunación y consecuencias en la salud – enfermedades agudas

| Enfermedad Crónica | Vacunados (n=405) | Sin Vacunar (n=261) | Chi ² | P valor | Odds Ratio (95% CI) |
|------------------------------|----------------------|------------------------|------------------|---------|------------------------|
| Rinitis Alérgica | | | | | |
| Si | 42(10.4%) | 1 (0.4%) | 26.21 | <0.001 | 30.1 (4.1-219.3) |
| No | 363(89.6%) | 260 (99.6%) | | | |
| Alergias | | | | | |
| Si | 90(22.2%) | 18 (6.9%) | 29.44 | <0.001 | 3.9 (2.3-6.6) |
| No | 315(77.9%) | 243 (93.1%) | | | |
| TDH | | | | | |
| Si | 19(4.7%) | 3 (1.0%) | 6.23 | 0.013 | 4.2 (1.2-14.5) |
| No | 386(95.3%) | 258 (99.0%) | | | |
| TEA | | | | | |
| Si | 19 (4.7%) | 3 (1.0%) | 6.23 | 0.013 | 4.2 (1.2-14.5) |
| No | 386 (95.3%) | 258 (99.0%) | | | |
| Eczema(Dermatitis Atópica) | | | | | |
| Si | 38(9.5%) | 9 (3.6%) | 8.522 | 0.035 | 2.9 (1.4-6.1) |
| No | 367(90.5%) | 252 (96.9%) | | | |
| Trastorno de Aprendizaje | | | | | |
| S | 23(5.7%) | 3 (1.2%) | 8.6803 | 0.003 | 5.2 (1.6-17.4) |
| No | 382(94.3%) | 258 (98.9%) | | | |
| TDN | | | | | |
| Si | 42(10.5%) | 8 (3.1%) | 12.198 | <0.001 | 3.7 (1.7-7.9) |
| No | 313(8.95%) | 253 (96.9%) | | | |
| Cualquier Enfermedad Crónica | | | | | |
| Si | 178(44.%) | 65 (24.9%) | 24.8456 | <0.001 | 2.4 (1.7-3.3) |
| No | 227(56.0%) | 196 (75.1%) | | | |

Tabla 4: Vacunación parcial vs total y enfermedades crónicas

| Enfermedad Crónica | Sin Vacunar (n=261) | Parcialmente Vacunados (n=208) | Completamente Vacunados (n=197) | Total (n=666) | Chi ² | P valor |
|------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------|------------------|---------|
| Rinitis Alérgica | | | | | | |
| Si | 1 (0.4%) | 17 (8.2%) | 25 (12.7%) | 43 (6.5%) | 29.6306 | <0.001 |
| No | 260 (99.6%) | 191 (91.8%) | 172 (87.3%) | 623 (93.5%) | | |
| Alergias | | | | | | |
| Si | 18 (6.9%) | 47 (22.6%) | 43 (21.8%) | 108 (16.2%) | 27.4819 | <0.001 |
| No | 243 (93.1%) | 161 (77.4%) | 154 (78.2%) | 558 (83.8%) | | |
| TDH | | | | | | |
| Si | 3 (1.0%) | 8 (3.9%) | 11 (5.6%) | 22 (3.3%) | 7.1900 | <0.001 |
| No | 258 (99.0%) | 200 (96.1%) | 186 (94.4%) | 644 (96.7%) | | |
| TEA | | | | | | |
| Si | 3 (1.0%) | 11 (5.3%) | 8 (4.6%) | 22 (3.3%) | 6.7109 | 0.075 |
| No | 258 (99.0%) | 197 (94.7%) | 189 (95.4%) | 644 (96.7%) | | |
| Eczema (Dermatitis Atópica) | | | | | | |
| Si | 9 (3.6%) | 18 (8.7%) | 20 (10.2%) | 47 (7.1%) | 8.8683 | 0.034 |
| No | 252 (96.9%) | 190 (91.3%) | 177 (89.8%) | 619 (92.9%) | | |
| Trastorno de Aprendizaje | | | | | | |
| Si | 3 (1.2%) | 11 (5.3%) | 12 (6.1%) | 26 (3.9%) | 8.8541 | 0.012 |
| No | 258 (98.9%) | 197 (94.7%) | 185 (91.9%) | 640 (96.1%) | | |
| TDN | | | | | | |
| Si | 8 (3.1%) | 21 (10.1%) | 21 (10.7%) | 50 (7.5%) | 12.2443 | 0.002 |
| No | 253 (96.9%) | 187 (89.9%) | 176 (89.3%) | 616 (92.5%) | | |
| Cualquier Enfermedad Crónica | | | | | | |
| Si | 65 (24.9%) | 94 (45.2%) | 84 (42.6%) | 243 (36.5%) | 25.1301 | <0.001 |
| No | 196 (75.1%) | 114 (54.8%) | 113 (57.4%) | 423 (63.5%) | | |

Tabla 5: Enfermedades crónicas y género entre los niños vacunados.

| Enfermedad Crónica | Masculino (n=194) | Femenino (n=209) | Total (n=403) | Chi ² | P Valor | Odds Ratio (95% CI) |
|------------------------------|-------------------|------------------|---------------|------------------|---------|---------------------|
| Rinitis Alérgica | | | | | | |
| Si | 27 (13.9%) | 15 (7.2%) | 42(10.4%) | 4.8964 | 0.0269 | 2.1 (1.1-4.1) |
| No | 167(86.1%) | 194(92.8%) | 361(90.0%) | | | |
| Alergias | | | | | | |
| Si | 50 (25.8%) | 40 (29.2%) | 90(22.3%) | 2.5531 | 0.1101 | 1.5 (0.91-2.4) |
| No | 144(74.2%) | 168(80.9%) | 313(77.7%) | | | |
| TDH | | | | | | |
| Si | 13(6.7%) | 6(2.9%) | 19(4.7%) | 3.2856 | 0.0699 | 2.4 (0.90-6.5) |
| No | 181(93.3%) | 203(97.1%) | 384(95.3%) | | | |
| TEA | | | | | | |
| Si | 15(7.7%) | 41.9%) | 19(4.7%) | 7.5810 | 0.0059 | 4.3 (1.4-13.2) |
| No | 178 (92.3%) | 205 (98.1%) | 384 (95.3%) | | | |
| Eczema (Dermatitis Atópica) | | | | | | |
| Si | 19 (9.89%) | 19 (9.17%) | 38(9.4%) | 0.0582 | 0.8094 | 1.1 (0.6-2.1) |
| No | 175(90.2%) | 190 (90.9%) | 365(90.6%) | | | |
| Trastorno de Aprendizaje | | | | | | |
| Si | 14 (7.2%) | 9(4.3%) | 23(5.7%) | 1.5835 | 0.2083 | 1.7 (0.7-4.1) |
| No | 180(92.8%) | 200(95.7%) | 380(94.3%) | | | |
| TND | | | | | | |
| Si | 28(14.4%) | 14(6.7%) | 42(10.4%) | 6.4469 | 0.0111 | 2.4 (1.2-4.6) |
| No | 166(85.6%) | 195(93.3%) | 361(89.6%) | | | |
| Cualquier Enfermedad Crónica | | | | | | |
| Si | 94(48.5%) | 83(39.7%) | 177(43.9) | 3.1208 | 0.0773 | 1.3 (1.0-2.1) |
| No | 100(51.5%) | 126(60.3%) | 226(56.1%) | | | |

Los factores asociados a los trastornos de neurodesarrollo

El segundo propósito de este estudio se enfocaba en una consecuencia específica en la salud y se diseñó para determinar si la vacunación se asociaba a trastornos de neurodesarrollo (TND) y, si fuera el caso, si esta asociación se mantenía significativa después de ajustar otros factores medidos. Debido al número relativamente pequeño de niños con diagnósticos específicos, los TND eran una variable derivada que combinaba niños con un diagnóstico de uno o más entre TEA, TDH y un trastorno de aprendizaje. La conexión estrecha y la coincidencia de estos diagnósticos en el estudio se ve en la Figura 1. Esta figura demuestra que el grupo más grande de diagnósticos

fue el de los trastornos de aprendizaje (n=15), seguido de TEA (n=9) y TDAH (n=9), y que los números menores son combinaciones de los tres diagnósticos.

Tabla 6. Estado de vacunación, uso de medicamentos y servicios de salud.

| Uso de Medicamentos | Vacunados (n=405) | No Vacunados (n=261) | Total (n=666) | Chi ² | P Valor | Odds Ratio (95%CI) |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|---------------|------------------|---------|--------------------|
| Para alergia | | | | | | |
| Sí | 81(20.0%) | 3(1.0%) | 84(12.6%) | 51.170 | <0.001 | 21.5 (6.7-68.9) |
| No | 324(80.0%) | 258(98.8%) | 582(87.4%) | | | |
| Antibióticos últimos 12 meses | | | | | | |
| Sí | 124(30.8%) | 40(15.4%) | 164(24.7%) | 20.092 | <0.001 | 2.4 (1.6-3.6) |
| No | 279(69.2%) | 220(84.6%) | 499(75.3%) | | | |
| Para Fiebre 1+Veces | | | | | | |
| Sí | 350(90.7%) | 173(67.8%) | 523(81.6%) | 53.288 | <0.001 | 4.6 (3.0-7.1) |
| No | 36(9.3%) | 83(32.2%) | 118(18.4%) | | | |
| Drenajes en Oído | | | | | | |
| Sí | 12(3.0%) | 1(0.4%) | 13(2.0%) | 5.592 | 0.018 | 8.0 (1.0-66.1) |
| No | 389(98.3%) | 260(99.6%) | 649(98.0%) | | | |
| Para TDH | | | | | | |
| Sí | 7(1.7%) | 3(1.2%) | 10(1.5%) | 0.346 | 0.556 | --- |
| No | 398(98.3%) | 256(98.8%) | 654(98.5%) | | | |
| Para Convulsiones | | | | | | |
| Sí | 4(1.0%) | 1(0.4%) | 5(0.8%) | 0.769 | 0.653 | --- |
| No | 400(99.9%) | 258(99.6%) | 658(99.2%) | | | |
| Uso Servicios Médicos | | | | | | |
| Urgencias últimos 12 meses | | | | | | |
| Sí | 38(9.5%) | 23(9.0%) | 61(9.3%) | 0.47 | 0.828 | ---- |
| No | 364(90.5%) | 234(91.0%) | 598(90.7%) | | | |
| Consulta Médica últimos 12 meses | | | | | | |
| Sí | 145(36.0%) | 41(16.0%) | 186(28.2%) | 31.096 | <0.001 | 3.0 (2.0-4.4) |
| No | 258(64.0%) | 216(84.0%) | 474(71.8%) | | | |
| Ingresado 1 o más Noches | | | | | | |
| Sí | 80(90.8%) | 32(12.3%) | 112(16.8%) | 6.267 | 0.0121. | 1.8 (1.1-2.7) |
| No | 325(80.2%) | 228(87.7%) | 553(83.2%) | | | |
| Revisión médica últimos 12 meses | | | | | | |
| Sí | 233(57.6%) | 97(37.2%) | 330(49.6%) | 26.336 | <0.001 | 2.3 (1.7-3.2) |
| No | 172(42.4%) | 164(62.8%) | 336(50.4%) | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------|------------|------------|------------|--------|--------|---------------|
| Dentista últimos 12 meses | | | | | | |
| Sí | 362(89.4%) | 210(80.5%) | 572(85.9%) | 10.424 | <0.001 | 2.0 (1.3-3.2) |
| No | 43(10.6%) | 51(90.5%) | 94(14.1%) | | | |

Tabla 7. Análisis sin ajustar de los factores potenciales de riesgo para los trastornos de neurodesarrollo.

| Estado de Vacunación | SI (n=50) | No (n=616) | TND Total* (n=666) | Chi ² | P valor | Odds Ratio (95%CI)** |
|--|-----------|------------|--------------------|------------------|---------|----------------------|
| Vacunados | 42 | 363 | 405 | 12.198 | <0.001 | 3.7(1.7-7.9) |
| No Vacunados | 8 | 253 | 261 | | | Ref |
| Raza | | | | | | |
| No blanca | 9 | 71 | 80 | 1.8208 | 0.177 | 1.7(0.7-3.6) |
| Blanca | 41 | 544 | 585 | | | Ref |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 32 | 283 | 315 | 5.9471 | 0.015 | 2.1(1.1-3.8) |
| Femenino | 18 | 331 | 349 | | | Ref |
| Ambiente Adverso | | | | | | |
| Si | 6 | 27 | 33 | 5.8706 | 0.053 | 2.9(1.1-3.8) |
| No | 40 | 523 | 563 | | | Ref |
| No conocido | 4 | 66 | 70 | | | 0.8(0.3-2.3) |
| Medicamentos durante embarazo-Antibióticos | | | | | | |
| Si | 10 | 61 | 71 | 4.950 | 0.026 | 2.3(1.1-4.8) |
| No | 40 | 555 | 595 | | | Ref |
| Medicamentos durante embarazo-vacunada | | | | | | |
| Si | 6 | 32 | 38 | 3.965 | 0.057 | 2.5(1.0-6.3) |
| No | 44 | 583 | 627 | | | Ref |
| Parto Prematuro | | | | | | |
| Si | 12 | 37 | 49 | 22.910 | <0.001 | 4.9(2.4-10.3) |
| No | 38 | 578 | 616 | | | Ref |
| Ecografía | | | | | | |
| Ninguno | 3 | 71 | 74 | 5.898 | 0.052 | Ref |
| 1-3Veces | 30 | 419 | 449 | | | 1.7(0.5-5.7) |
| >3Veces | 17 | 124 | 141 | | | 3.2(0.92-11.5) |

*Posiblemente la suma de los números no llega a los totales de las columnas debido a falta de datos.

** Odds Ratio son los productos cruzados de las proporciones de las entradas en las tablas de dos por dos y son una estimación de la incidencia relativa (o riesgo) de las consecuencias asociadas con el factor de exposición.

Tabla 8. Análisis de regresión logística ajustada de los factores de riesgo y los trastornos de neurodesarrollo*.

| | Modelo Ajustado (Modelo 1) | Modelo Ajustado Con interacción (Modelo 2) |
|--|---------------------------------------|---|
| Estado de Vacunación | | |
| Vacunado | 3.1(1.4-6.8) | 2.5(1.1-5.6) |
| No Vacunado | Ref | Ref |
| Raza | | |
| No-Blanca | 2.3(1.0-5.2) | 2.4(1.1-5.4) |
| Blanca | Ref | Ref |
| Sexo del Niño | | |
| Masculino | 2.3(1.2-4.3) | 2.3(1.2-4.4) |
| Femenino | Ref | Ref |
| Parto Prematuro | | |
| Sí | 5.0(2.3-11.1) | NS |
| No | Ref | |
| Parto Prematuro E Interacción de Vacuna | | |
| No Interacción | | Ref |
| Prematuro y Vacunado | No en el modelo | 6.62.8-15.5) |

* Número de observación, léase 666, número de observaciones usadas 629. (TND=47 ; No TND=582)

Análisis sin ajustar

La Tabla 7 muestra que los factores asociados con los TND (Trastornos de NeuroDesarrollo) en los análisis sin ajustar la regresión logística eran: vacunación (OR 3.7 95% CI 1.7, 7.9), género masculino (OR 2.1,95% CI: 1.1,3.8); entorno adverso, definido como vivir dentro del radio de 2-4 km de una fábrica de muebles, un vertedero de residuos peligrosos o fábrica de procesamiento de maderas (OR 2.9,95% CI 1.1,7.4), uso de antibióticos durante el embarazo (OR 2.3,95% CI 1.1,4.8) y parto prematuro (OR 4.9 95% CI 2.4, 10.3).

Dos factores que casi lograron una importancia estadística eran la vacunación durante el embarazo (OR 2.5,95% CI 1.0,6.3) y tres o más ecografías durante el embarazo (OR 3.2,95% CI 0.92,11.5)

Los factores que no se asocian con los TND en este estudio, incluyen la educación de la madre, los ingresos familiares, la religión, el uso de paracetamol, alcohol y antiácidos durante el embarazo, diabetes gestacional, preeclampsia, inyección de Inmunoglobina Rho durante el embarazo, lactancia (no hay datos).

Análisis ajustado

Después de ajustar todos los demás factores, aquellos que aún se asocian significativamente con los TND eran: vacunas (OR 3.1 ; 95% CI 1.4, 6.8), género masculino (OR 2.3, 95% CI 1.2, 4.3) y parto prematuro (OR 5.0, 95% CI 2.3, 11.1) La asociación aparentemente fuerte entre vacunas, parto prematuro y los TND sugiere la posibilidad de una interacción entre estos factores.

En un modelo final ajustado diseñado para probar esta posibilidad, y que controlaba la interacción entre el parto prematuro y las vacunas, los siguientes factores seguían asociados significativamente con los TND: vacunación (OR 2.5, 95% CI 1.1, 5.6), raza no blanca (OR 2.4, 95% CI 1.1, 5.4) y género masculino (OR 2.3, 95%, CI 1.2, 4.4). El parto prematuro en sí, sin embargo, no demostraba una asociación significativa con TND. La combinación (interacción) de parto prematuro y vacunación, sin embargo, se asociaba en un incremento de probabilidad de TND (95% CI: 2.8, 15.5) (Tabla 8)

Discusión

Siguiendo la recomendación del Instituto Médico [19] sobre estudios comparativos de las consecuencias en la salud centrada en niños vacunados y no vacunados educados en casa entre 6 y 12 años, basados en las declaraciones anónimas de madres referentes a sus condiciones en el embarazo, el parto, enfermedades diagnosticadas por médicos, y uso de medicamentos y de los servicios sanitarios. Las encuestadas eran mayoritariamente blancas, casadas y con una educación superior, mujeres con altos ingresos contactadas por líderes de sus organizaciones de educación en casa e invitadas a participar en el estudio. Los datos de dicho estudio se utilizaron además para determinar si la vacunación se asociaba específicamente con el diagnóstico de los TND, una categoría diagnóstica que combinaba los niños diagnosticados con Dificultades de Aprendizaje, Trastorno del Espectro Autista y/o Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

Con respecto a las enfermedades crónicas y graves, los niños vacunados tenían muchas menos posibilidades respecto a los no vacunados de haber contraído varicela y tosferina. Sin embargo, y contrariamente a lo esperado, tenían más probabilidades de haber sido diagnosticados de otitis media, neumonía, rinitis alérgica, eczema y TND. Los vacunados, además, habían usado con más frecuencia antibióticos, medicamentos para alergias y fiebre, tenían insertados más frecuentemente drenajes en el oído, habían acudido al médico el año anterior y habían sufrido ingresos hospitalarios. Las razones de la hospitalización y la edad del niño en su momento no se especificaron. Sin embargo los resultados están de acuerdo con un estudio de 38,801 declaraciones al VAERS¹ de niños que ingresaron en el hospital o que fallecieron después de vacunarse. El estudio mostró una relación lineal entre el número de dosis de vacunas administrado de una vez y el índice de ingresos en el hospital y defunción. Además cuanto más joven era el niño en el momento de vacunarse, más alto el índice de ingreso hospitalario y de defunción [55]. El índice de hospitalización aumentó desde el 11% con dos dosis de vacuna a un 23.5% con 8 dosis

¹ Vaccine Adverse Event Reporting System

($r^2= 0.91$), mientras que el número de casos de fallecimiento se incrementó significativamente de 3.6% para aquellos niños que recibieron 1-4 dosis a un 5.4% para aquellos que recibieron entre 5-8 dosis.

Apoyando el supuesto de que el número de vacunas recibidas pudiera estar implicado en un riesgo más elevado de padecer enfermedades crónicas asociadas, el presente estudio comparativo de niños sin vacunar, parcialmente y completamente vacunados demostró que los que fueron parcialmente vacunados tenían más posibilidades, aunque a un nivel intermedio, de tener una enfermedad crónica entre los niños no vacunados y los completamente vacunados, específicamente para rinitis alérgica, TDAH, eczema, un trastorno de aprendizaje y los trastornos de neurodesarrollo.

Las cifras nacionales de TDAH y Trastornos del Lenguaje son comparables a las del estudio. El índice de TDAH entre 4 – 17 años (el doble de las distribuciones de edad de este estudio) en EE.UU es de un 11% [31]. El índice de TDAH para las edades entre 6 – 12 es de un 3.3% y de un 4.7% cuando se incluyen sólo los niños vacunados.

El índice nacional de Trastornos del Lenguaje es de un 5% [32] y los datos del estudio demuestran un índice de Trastorno del Lenguaje de un 3.9% en todos los grupos y de un 5.6% cuando sólo se incluyen los niños vacunados. Sin embargo, la prevalencia de los TEA de un 2.24% a partir de un estudio con los padres de un Centro de Desarrollo Infantil, es más baja que el índice del estudio de un 3.3%. Los varones vacunados tenían un porcentaje significativamente más alto que las niñas vacunadas, de haber sido diagnosticados con rinitis alérgica y TND. El porcentaje de niños varones vacunados que padecen un TND en este estudio (14.4%), es consistente con los resultados nacionales basados en las respuestas de los padres en una encuesta, y que indica que el 15% de niños de EEUU entre los 3 y los 17 años durante el período de 2006-2008 tenían un TND [28]. Los niños particularmente tienen mayores probabilidades que las niñas de ser diagnosticados con un TND - y un TEA [29] en particular, que las niñas.

La vacunación estaba fuertemente asociada a la otitis media y neumonía, que son algunas de las complicaciones más frecuentes del sarampión [56,57]. Las probabilidades de tener una otitis media eran casi cuatro veces mayores entre los vacunados (OR 3.8, 95% CI: 2.1, 6.6) y las probabilidades de una miringotomía con inserción de tubo de drenaje eran ocho veces mayor que en los niños sin vacunar (OR 8.0, 95% CI: 2.1, 6.6). La otitis media aguda (OMA) es una infección muy frecuente en la infancia, con hasta 30 millones de visitas anuales al médico en EEUU, siendo la razón más común para prescribir antibióticos a los niños [58,59]. La incidencia de OMA tiene su auge entre los 3 a 18 meses y el 80% de los niños han experimentado por lo menos un episodio antes de los 3 años de edad. El índice de OMA se ha incrementado en las últimas décadas [60]. Mundialmente, la incidencia de OMA es del 10.9% con 709 millones de casos cada año, el 51% de los cuales ocurren en los niños de menos de 5 años [61]. La OMA pediátrica es una preocupación importante en relación al uso de los servicios sanitarios en EEUU con un gasto anual de 2.88 billones de dólares [62].

Se han presentado numerosos informes de OMA al VAERS. Una búsqueda en VAERS para “casos donde la edad es inferior a 1, el intervalo de comienzo es 0 o 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 días, y el síntoma es otitis media” [63], reveló que se presentaron 438,573 casos entre 1990 y 2011, frecuentemente acompañados de fiebre y otros signos y síntomas de inflamación y afectación del sistema nervioso central. Un estudio [64] evaluó ser portadores de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* durante OMA en niños completamente vacunados, niños parcialmente vacunados con 0 u 1 dosis de Vacuna Antineumocócica

Conjugada-7 (PCV7) y niños con “control histórico” de la era anterior a PCV-7, y se encontró una frecuencia superior de colonización de *M. catarrhalis* en el grupo vacunado en comparación con el grupo de niños parcialmente vacunados y el grupo de control (76% vs. 62% y 56% respectivamente). Un nivel alto de colonización de *Moraxella catarrhalis* se asocia con un incremento en el riesgo de OMA [65].

La vacunación exitosa contra las infecciones por neumococos puede llevar a que estos acaben siendo reemplazados en la fosa nasofaríngea por otras cepas neumocócicas de las que aún no han sido vacunados y enfermedad concomitante [66]. La vacunación con PCV-7 tiene un efecto notable sobre la composición microbiótica del tracto respiratorio superior en los niños, más allá de unos cambios en la distribución de serotipos neumocócicos y patógenos potenciales conocidos, cuyo resultado final es el incremento de bacterias anaerobias Gram-positivas y especies bacterianas Gram-negativas. La administración de la vacuna PCV-7 además tiene relación con la emergencia y expansión de tipos de gérmenes orofaríngeos específicos.

Estas observaciones han sugerido que la erradicación de la vacuna serotipo neumococo puede dar pie a la colonización por otras especies bacterianas en la fosa nasofaríngea, llevando al desequilibrio de la composición bacteriana (disbiosis) y riesgo incrementado de otitis media. La monitorización a largo plazo se ha recomendado como esencial para comprender las consecuencias a largo plazo de los cambios inducidos por las vacunas en la estructura microbiótica. [67].

El segundo propósito del estudio se centraba en efectos específicos para la salud y pretendía determinar si la vacunación seguía asociada a los TND después de haber controlado otros factores medidos. Tras el ajuste, los factores que se mantenían asociados significativamente con los TND eran haber sido vacunado, ser de raza no-blanca, género masculino, y parto prematuro. La asociación aparentemente fuerte entre los TND y la vacunación junto con el parto prematuro, sugirió la posibilidad de una interacción de estos factores. Esta premisa se ve en un modelo final ajustado con interacción (controlando la interacción de parto prematuro con la vacunación). En este modelo tanto la vacunación, la raza no-blanca y el género masculino siguen asociados con los TND, mientras que el parto prematuro ya no está asociado con los TND. Sin embargo el parto prematuro asociado a vacunación muestra un incremento de 6.6 de posibilidades de tener un TND.

Resumiendo, tras haber controlado otros factores, estar vacunado, ser de raza no-blanca y de género masculino se asocian significativamente a TND. Parto prematuro, aunque se asocia significativamente con TND en análisis ajustados y no-ajustados, en el modelo final con interacción no se asociaba con TND. Sin embargo el parto prematuro combinado con la vacunación sí se asociaba con TND en el modelo final ajustado como factor importante. [68,69] Pero desde que la vacunación de los niños prematuros se ha hecho rutinaria, los efectos por separado de parto prematuro y vacunación no se han examinado. Este estudio sugiere que la vacunación puede ser un factor que contribuya a la patogénesis de TND y que además el parto prematuro por sí sólo puede tener un papel menor o muy reducido en TND (definido aquí como TEA, TDAH y/o trastorno de aprendizaje) según se piensa actualmente. Los resultados también sugieren que la vacunación asociada a parto prematuro podría incrementar las posibilidades de TND, más que la vacunación *en solitario*.

Limitaciones posibles

Nuestra intención no era en principio poner a prueba una hipótesis específica sobre la asociación de la vacunas y la salud. El propósito del estudio, dado que las vacunas además de proteger contra los agentes

patógenos tienen efectos sin especificar sobre la morbilidad y mortalidad, [11], era determinar si las consecuencias en la salud en niños vacunados podrían ser distintas en los niños que fueron educados en casa y no vacunados. Las comparaciones se basaban en la información de las madres sobre factores relacionados con el embarazo, el parto, las vacunas, las enfermedades diagnosticadas por los médicos, los medicamentos y el uso de los servicios sanitarios. Examinamos la hipótesis nula de ninguna diferencia en los resultados con las pruebas de Chi-cuadrado, la razón de probabilidades y los Intervalos de Confianza del 96% para determinar la fuerza y significado de la asociación.

Si los efectos de la vacunación en la salud fueran limitados a la protección contra los patógenos que son los objetivos, como supuestamente debería ocurrir [21], no se esperarían diferencias en los resultados entre los grupos de vacunados y no-vacunados, con excepción de unos índices reducidos de enfermedades infecciosas correspondiendo a los objetivos. Sin embargo en esta muestra homogénea de 666 niños había diferencias llamativas en diversas consecuencias sobre la salud entre los grupos. Los niños vacunados tenían menos probabilidad de haber sufrido varicela o tosferina, como era de esperar, sin embargo mayor probabilidad de haber sido diagnosticado de neumonía, infecciones del oído, alergias y TND.

¿Cuánta credibilidad tienen los resultados? La intención de este estudio no era basarse en una muestra representativa de niños educados en casa, sino en una muestra conveniente y de tamaño adecuado para ver si existían diferencias significativas en los resultados. Los niños educados en casa fueron estudiados porque sus índices de vacunación son menores que los de la población general. En este sentido nuestra encuesta piloto tuvo éxito porque existían datos de 261 niños no vacunados.

Con el objetivo de eliminar elementos de subjetividad u opinión en los datos, sólo se pedía información de hechos. Las preguntas incluían hechos memorables y enfermedades diagnosticadas por un médico. Para minimizar parcialidades potenciales de la información aportada por las madres, todas las comunicaciones con ellas pusieron énfasis en nuestra actitud de neutralidad hacia las vacunas y la seguridad de las mismas. Para minimizar la parcialidad memorística se les pidieron las cartillas de vacunación. Para aumentar la fiabilidad, se utilizaban preguntas cerradas y se tenía que terminar cada grupo de preguntas antes de empezar el siguiente grupo. Para aumentar la validez, los padres sólo tenían que informar de las enfermedades que hubiesen diagnosticadas por un médico.

La información aportada por las madres no se podía validar con los historiales médicos porque la encuesta tenía carácter anónimo. Sin embargo, los informes propios sobre eventos significativos proporcionan una alternativa válida a los historiales oficiales cuando éstos y los datos administrativos no están disponibles [70]. Si se hubiera pedido a las madres que proporcionaran copias de los historiales clínicos de sus hijos, el estudio habría perdido su carácter anónimo y se habrían rellenado pocos cuestionarios. Líderes de formación en casa nos contaron que de haber insistido en la obtención los historiales clínicos de los niños como requisito para participar en el estudio, no hubiéramos tenido tanto éxito en la búsqueda de participantes.

Otra limitación potencial es el escaso interés por determinar las enfermedades en los niños sin vacunar. ¿Es posible que los niños sin vacunar tengan índices de enfermedad artificialmente reducidos porque van menos al médico, y de este modo sería menos probable que una enfermedad les sea diagnosticada?. Los niños vacunados, desde luego, tenían más posibilidad de haber visto a un médico para una revisión rutinaria en los últimos 12 meses (57.5% vs 37.1%, $p < 0.001$; OR 2.3, 95% CI: 1.7, 3.1). Estas visitas frecuentemente incluyen revacunaciones, que se supone serían rechazadas por las familias que no vacunan. Sin embargo, ir menos al médico no significa necesariamente que los niños sin vacunar tengan

menos probabilidades de ver a un médico si fuera necesario. De hecho, dado que los niños sin vacunar tienen más probabilidades de ser diagnosticados de varicela y tosferina, lo que implicaría una visita al pediatra, las diferencias en las consecuencias para la salud probablemente no sean debidas a un escaso seguimiento.

Algunos puntos fuertes del estudio incluyen su especial diseño, que incluía a las madres de niños educados en casa en las encuestas, la muestra relativamente grande de los niños no vacunados, que hizo posible comparar las consecuencias en la salud de todo el tiempo de cobertura de vacunas. El reclutamiento para la encuesta de las madres biológicas además nos permitió evaluar hipótesis sobre factores relacionados con el embarazo y la historia del parto, además de las vacunas en los TND y otras condiciones específicas.

Además este estudio fue realizado en un grupo demográfico homogéneo - mayoritariamente de blancos, con ingresos y educación superiores - de familias con los niños educados en casa y en el que todos tenían entre 6 y 12 años. La información fue proporcionada anónimamente por las madres biológicas, obviamente bien informadas sobre el estado vacunal y de salud de sus hijos, lo que probablemente incrementó la validez de los informes.

Conclusiones

La evaluación de los efectos a largo plazo del plan de vacunación en la morbilidad y mortalidad ha sido limitada [71]. En este estudio piloto de niños educados en casa vacunados y sin vacunar se encontró, como era de esperar entre los vacunados, una probabilidad menor de contraer varicela y tosferina, sin embargo se encontró una probabilidad inesperadamente mayor de diagnosticar muchas otras enfermedades. Aunque el diseño transversal del estudio limita la interpretación informal, la fuerza y regularidad de los hallazgos, la aparente relación entre “respuesta-dosis”, el estado de vacunación y diversas formas de enfermedad crónica, y la asociación significativa entre la vacunación y TND, todos ellos respaldan la posibilidad de que algún aspecto del programa actual de vacunación podría estar contribuyendo a elevar los riesgos de morbilidad infantil. La vacunación se mantenía significativamente asociada a los TND después de controlar otros factores, mientras que después de controlar la interacción entre parto prematuro y vacunación, considerado durante mucho tiempo como un factor importante de riesgo para TND, se vio que no se asociaba a este. Además, parto prematuro asociado a vacunación se asociaba con un incremento aparentemente sinérgico mayor de probabilidades de TND, por encima de las de la vacunación en solitario. Sin embargo, los resultados del estudio se deben interpretar con cautela. Primero, se necesita investigar más para poder reproducir los resultados en estudios que tengan un muestreo más amplio y con un mejor diseño de investigación. Segundo, en base a dicha reproducción, deberían ser identificados y abordados factores potencialmente perjudiciales asociados al calendario de vacunación y comprender mejor los mecanismos subyacentes. Este tipo de estudios es fundamental a fin de optimizar el impacto de la vacunación en la salud de los niños.

Intereses Contradictorios

Los autores declaran que carecen de interés económico alguno capaz de influenciar la realización o las conclusiones del estudio y el manuscrito presentado.

Contribuciones de Autor

Anthony Mawson diseñó el estudio, contribuyó al análisis de los datos y la interpretación, e hizo el borrador del manuscrito. Brian Ray diseñó el estudio, contribuyó a la colección de datos y editó el manuscrito. Azad

Bhuiyan contribuyó al análisis de datos y editó el manuscrito. Binu Jacob contribuyó al análisis de datos y la edición. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación

Generation Rescue Inc., y el Instituto de Investigación de Seguridad médica infantil, donaron becas para apoyar este estudio. Son organizaciones de ayudas caritativas que apoyan la investigación de la salud y seguridad infantil. Los patrocinadores no tenían ningún papel ni influencia en el diseño ni en la realización de la investigación o la preparación de informes.

Reconocimientos

Los autores agradecen a todas aquellas personas que contribuyeron con observaciones críticas, sugerencias y apoyo económico al proyecto. Además expresan su gratitud a las organizaciones de enseñanza en casa y especialmente a las madres que participaron en el estudio.

Aviso Legal

Este estudio fue aprobado por la International Review Board de la Universidad de Jackson State y terminado antes del nombramiento de permanencia de Dr Mawson en la Universidad de Jackson State.

Referencias Bibliográficas

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1999) Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48: 241-243. [Crossref]

Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014) Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63: 352-355. [Crossref]

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007) Vaccination coverage among children in kindergarten--United States, 2006-07 school year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56: 819-821. [Crossref]

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Vaccination coverage among children in kindergarten - United States, 2012-13 school year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 607-612. [Crossref]

<http://www.cdc.gov/vaccines/vacgen/whatifstop.htm> (Accessed 19 June 2016)

http://www.hhs.gov/nvpo/vacc_plan/index.html (Accessed 19 June 2015).

<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html> (Accessed 19 June 2016).

Ward BJ (2000) Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? *Bull World Health Organ* 78: 205-215. [Crossref]

Sienkiewicz D, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Paszko-Pateg G (2012) Neurologic adverse events following vaccination. *Prog Health Sci* 2: 129-141.

Pollard AJ (2007) Childhood immunisation: what is the future? *Arch Dis Child* 92: 426-433. [Crossref]

[Crossref] Aaby P, Whittle H, Benn CS (2012) Vaccine programmes must consider their effect on general resistance. *BMJ* 344: e3769.

[Crossref] Cunningham AS (2015) Vaccine mandates in the US are doing more harm than good. *BMJ* 351: h4576.

Dórea JG. Exposure to mercury and aluminum in early life: developmental vulnerability as a modifying factor in neurologic and immunologic effects. *Int J Environ Res Public Health* (2015) 12(2):1295-313.

[Crossref] Crowcroft NS1, Deeks SL2, Upshur RE2 (2015) Do we need a new approach to making vaccine recommendations? *BMJ* 350: h308.

[Crossref] Kessler DA1 (1993) Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA* 269: 2765-2768.

http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11234 (Accessed 19 June 2016).

http://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/iso-finalscientific_agenda-nov-10.pdf (Accessed 19 June 2016).

Institute of Medicine (2012) *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. The National Academies Press, Washington, DC.

Institute of Medicine (2013) *The childhood immunization schedule and safety: Stakeholder concerns, scientific evidence, and future studies*. The National Academies Press, Washington, DC.

Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. (2014) Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. *Pediatrics* 134: 325-337. [Crossref]

Siegrist CA (2008) *Vaccine Immunology*. *Vaccines*. (5th Edtn). Saunders Elsevier.

Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P (2013) A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 34: 431-439. [Crossref]

Jensen KJ, Benn CS, van Crevel R (2016) Unravelling the nature of non-specific effects of vaccines - A challenge for innate immunologists. *Semin Immunol* 28: 377-383. [Crossref]

Sørup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, et al. (2014) Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. *JAMA* 311: 826-835. [Crossref]

Aaby P, Benn C, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, et al. (2012) Testing the hypothesis that diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has negative non-specific and sex-differential effects on child survival in high-mortality countries. *BMJ Open* 2: e000707. [Crossref]

Garly ML1, Jensen H, Martins CL, Balé C, Baldé MA, et al. (2004) Hepatitis B vaccination associated with higher female than male mortality in Guinea-Bissau: an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 23: 1086-1092. [Crossref]

Grandjean P, Landrigan PJ (2006) Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 368: 2167-2178. [Crossref]

Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, , et al. (2011) Trends in the prevalence of developmental disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics* 127: 1034-1042. [Crossref]

Baio J (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010 Surveillance Summaries. *MMWR* 63: 1-21.

Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ (2015) Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report* 13: 1-20.

Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, et al. (2014) Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53: 34-46.e2. [Crossref]

Cortiella C, Horowitz SH (2014) *The State of Learning Disabilities: Facts, Trends and Emerging Issues*. National Center for Learning Disabilities, New York:.

Cornwall W (2015) Autism rates are up, but is it really on the rise? *Science Magazine*.

Landrigan PJ (2010) What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 22: 219-225. [Crossref]

Nevison CD (2014) A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Health* 13: 73. [Crossref]

Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW Jr, et al. (2014) Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J Toxicol* 2014: 491316. [Crossref]

Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN1, Guest JR1, Gibson AD1, et al. (2016) Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int* 88: 288-298. [Crossref]

<http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/data.html> (Accessed 20 June 2016).

Holland M, Conte L, Krakow R, Colin L (2011) Unanswered questions from the Vaccine Injury Compensation Program: A review of compensated cases of vaccine-induced brain injury. *Pace Environ L Rev* 28: 480.

Doja A, Roberts W (2006) Immunizations and autism: a review of the literature. *Can J Neurol Sci* 33: 341-346. [Crossref]

Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, et al. (2010) Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 126: 656-664. [Crossref]

DeStefano F, Price CS, Weintraub ES (2013) Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 163: 561-567. [Crossref]

McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, et al. (2014) The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. *Vaccine* 32: 5390-5398. [Crossref]

Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD (2014) Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32: 3623-3629. [Crossref]

Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, et al. (2015) Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 313: 1534-1540. [Crossref]

Gerber JS, Offit PA (2009) Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 48: 456-461. [Crossref]

Choi BK, Manning ML (2010) The immunization status of home-schooled children in America. *J Pediatr Health Care* 24: 42-47. [Crossref]

Ray BD (2010) Academic achievement and demographic traits of homeschool students: a nationwide study. *J Acad Leadership* 8: 1.

https://www.census.gov/library/publications/time-series/statistical_abstracts.html (Accessed 19 August 2016).

<http://files.eric.ed.gov/fulltext/ED505409.pdf> (Accessed 22 August 2016).

<http://nces.ed.gov/pubs2006/2006042.pdf> (Accessed 22 August 2016).

<http://eric.ed.gov/?id=ED544174> (Accessed 22 August 2016).

Surén P, Bakken IJ, Aase H, Chin R, Gunnes N, et al. (2012) Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children. *Pediatrics* 130: e152-158. [Crossref]

Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA (1997) Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol* 26: 220-223. [Crossref]

Goldman GS, Miller NZ (2012) Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2010. *Hum Exp Toxicol* 31: 1012-1021. [Crossref]

Orenstein WA, Perry RT, Halsey NA (2004) The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 189: S4-S16. [Crossref]

CDC (2013) Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports. MMWR* 62: 1-34.

Dhooge IJ (2003) Risk factors for the development of otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep* 3: 321-325. [Crossref]

Siegel RM (2010) Acute otitis media guidelines, antibiotic use, and shared medical decision-making. *Pediatrics* 125: 384-386. [Crossref]

Casselbrant ML, Mandel EM (2003) *Epidemiology. Evidence-based otitis media*. BC Decker, Hamilton, ON, Canada. Pp. 147-162.

Monasta L1, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, et al. (2012) Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One* 7: e36226. [Crossref]

Ahmed S1, Shapiro NL, Bhattacharyya N (2014) Incremental health care utilization and costs for acute otitis media in children. *Laryngoscope* 124: 301-305. [Crossref]

[http://www.medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=AGE&EVENTS=ON&SYMPTOMS\[\]=Otitis+media+%2810033078%29&NUMDAYS\[\]=0&NUMDAYS\[\]=1&NUMDAYS\[\]=2&NUMDAYS\[\]=3&NUMDAYS\[\]=4&NUMDAYS\[\]=5&NUMDAYS\[\]=6&NUMDAYS\[\]=7&WhicAge=range&LOWAGE=0.0&HIGHAGE=1.0](http://www.medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=AGE&EVENTS=ON&SYMPTOMS[]=Otitis+media+%2810033078%29&NUMDAYS[]=0&NUMDAYS[]=1&NUMDAYS[]=2&NUMDAYS[]=3&NUMDAYS[]=4&NUMDAYS[]=5&NUMDAYS[]=6&NUMDAYS[]=7&WhicAge=range&LOWAGE=0.0&HIGHAGE=1.0)
(Accessed 25 August, 2016).

Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, et al. (2006) Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics* 117: 1823–1829. [Crossref]

Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ (1994) Epidemiology of *Moraxella catarrhalis* in children during the first 2 years of life: relationship to otitis media. *J Infect Dis* 169: 1312-1317. [Crossref]

Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M (2011) Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 378: 1962-1973. [Crossref]

Biesbroek G, Wang X, Keijser BJ, Eijkemans RM, Trzcinski K, et al. (2014) Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and nasopharyngeal microbiota in healthy children. *Emerg Infect Dis* 20: 201-210.

Goldin RL, Matson JL (2016) Premature birth as a risk factor for autism spectrum disorder. *Dev Neurorehabil* 19: 203-206. [Crossref]

Padilla N, Eklöf E, Mårtensson GE, Bölte S, Lagercrantz H, et al. (2015) Poor brain growth in extremely preterm neonates long before the onset of autism spectrum disorder symptoms. *Cereb Cortex* 27: 1245-1252. [Crossref]

Short ME, Goetzel RZ, Pei X, Tabrizi MJ, Ozminkowski RJ, et al. (2009) How accurate are self-reports? Analysis of self-reported health care utilization and absence when compared with administrative data. *J Occup Environ Med* 51: 786-796. [Crossref]

Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, et al. (2014) Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. *Lancet Glob Health* 2: e478-e487