



## Bibliografía

### Tema del Mes

**Tema del mes: Noviembre 2004**

**Las recientes imputaciones a las vacunas: interpretación actual**

**Autores:** José María Corretger (1) , Javier Arístegui (2) , Teresa Hernández-Sampelayo (3)

(1) Grupo de Infectología Clínica. Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínic-St. Joan de Déu. Barcelona

(2) Sección de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto. Universidad del país Vasco. Bilbao

(3) Departamento de Pediatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

**Palabra clave:** Seguridad Vacunal

[ [descargue el tema del mes en pdf](#) ]

*Este artículo ha sido publicado en la revista Vacunas. Investigación y práctica 2004; 5: 87-91*

### Introducción

Los incontestables beneficios que las vacunaciones han aportado a la salud pública, se han visto reflejados en el declive e incluso eliminación de numerosas enfermedades infecciosas antaño prevalentes. Es una realidad que algunos colectivos mal informados pretenden silenciar, al mismo tiempo que indagan y publicitan presuntos efectos adversos de las vacunas 1-3 . En este escenario, durante los últimos años, se está pretendiendo asociar causalmente algunas vacunas con el incremento, real o supuesto, de trastornos y enfermedades de curso grave o crónico 3 , generando hipótesis cuya aceptación por determinadas comunidades ha provocado descensos en sus coberturas vacunales y un consiguiente aumento de la morbimortalidad de infectopatías prevenibles. La percepción de estos hechos requiere su correcta interpretación, a partir de adecuados estudios científicos, para rebatir falsas acusaciones e incrementar al máximo la seguridad de los preparados inmunizantes. Se abordará aquí una sucinta actualización de esta problemática en sus vertientes más polémicas

## A. Trastornos neurológicos y del neurodesarrollo

### 1. Autismo y vacuna triple vírica

Un debatido trabajo de Wakefield et al. de 1998 , pretendió establecer una relación causal entre la vacuna triple vírica (SRP) y el desarrollo de enfermedades del espectro autista, Se basó en la descripción de 12 niños en los que coexistían trastornos gastrointestinales (abdominalgias, diarrea, meteorismo...) y una regresión aguda de su desarrollo psicomotor; 8 de ellos fueron diagnosticados de autismo, que en un caso se intentó correlacionar con el reciente padecimiento de un sarampión y en los restantes con el antecedente próximo de su vacunación con SRP 4 . La aparente observación endoscópica de una hiperplasia nodular linfoide ileal, fundamentó la teoría de que esta alteración, que sería debida a la persistencia local del virus del sarampión vacunal, condicionaría la absorción de péptidos intraluminales causantes de autismo

La reciente retractación de 10 de los 12 autores del polémico artículo, reconociendo que “el estudio no permite establecer una relación causal entre la vacuna SRP y el autismo”<sup>5</sup>, representa la aceptación de las inexactitudes de su metodología. Añadían a ello la conveniencia de realizar nuevas investigaciones sobre el tema. Esto se ha producido ya: numerosos trabajos, incluyendo extensos estudios epidemiológicos, refutan la hipótesis 6-8.

El hallazgo de una hiperplasia nodular linfoide intestinal en los pacientes descritos puede constituir una variante de la normalidad, puesto que la constatación de unos nódulos linfáticos agrandados es propia de la edad infantil. La pretensión de los autores del hallazgo por PCR de antígenos capsulares del virus del sarampión en el tejido intestinal no ha sido refrendada por otros investigadores<sup>9</sup>: se trataría en realidad de una proteína no vírica, de origen humano, presente en muchas inflamaciones intestinales. Los estudios histopatológicos del sistema nervioso central (SNC) en pacientes autistas han mostrado alteraciones ya presentes en fases precoces del desarrollo embriológico, mientras que a menudo son constatables manifestaciones subclínicas de autismo en edades anteriores a las de la aplicación vacunal; todo lo cual podría implicarse en una base genética del trastorno. La ausencia de evidencias probatorias ha llevado muy recientemente al “Institute of Medicine” (IOM) de EE UU, a rechazar la idea de una relación causal entre la vacuna SRP y el autismo<sup>10</sup>. Ciertos conflictos de intereses relacionados con el estudio de Wakefield desvelados posteriormente<sup>11-12</sup>, han contribuido a sembrar dudas sobre su naturaleza. La asociación esgrimida debe considerarse exclusivamente coincidente, dado que la inmunización y el reconocimiento clínico del autismo suelen efectuarse durante el 2º año de vida.

## 2. Trastornos del neurodesarrollo y tiomersal

El tiomersal (o timerosal), germicida usado durante décadas como conservante en muchas vacunas inactivadas, cayó en la sospecha hace unos años de su presunta responsabilidad en la aparición de autismo y de otros trastornos del desarrollo neuropsíquico en niños (síndrome de hiperactividad y déficit de atención, retardos del habla...). Se trata de un compuesto de etilmercurio, usado en concentraciones nunca superiores al 0´01%. La preocupación derivó de la posibilidad de que su concentración acumulada total en el organismo de lactantes durante su primer semestre de vida, rebasase las consideradas tóxicas para otro compuesto mercurial, el metilmercurio, conocido tóxico abundante en la naturaleza<sup>1,3,13,14</sup>. Ello determinó que en 1999, las autoridades sanitarias norteamericanas aconsejasen eliminar o reducir drásticamente el etilmercurio de los preparados vacunales infantiles, lo que en la práctica se ha llevado ya a efecto.

Quizás fue una decisión algo precipitada, que provocó una situación de ansiedad. El etilmercurio es un compuesto distinto del metilmercurio, que el organismo infantil elimina mucho más rápidamente y del que nunca se ha demostrado su neurotoxicidad. Por otra parte, los niveles hemáticos de Hg. alcanzados tras la administración de las dosis vacunales indicadas para lactantes, se hallan muy por debajo de los límites aceptados como problemáticos por las agencias de protección ambiental para el metilmercurio<sup>1,13,14</sup>. A pesar de lo cual, algunos Estados norteamericanos siguen impartiendo medidas legales que dificultan o prohíben el empleo de vacunas conteniendo tiomersal en niños menores de 7 a 8 años.

Ningún estudio ha identificado una relación causal entre tiomersal y autismo, lo que ha permitido al IOM a reafirmar la inexistencia de vínculos entre tiomersal y trastornos del neurodesarrollo infantil<sup>10</sup>.

## B. Muerte súbita del lactante

El término Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) generalmente se define como la muerte repentina e inesperada de un lactante menor de 1 año, sin que el estudio anatomopatológico revele una causa clara de su fallecimiento. Se han identificado diversos factores de riesgo, tales como: antecedentes familiares de SMSL, prematuridad, posición en decúbito prono al dormir y diversos factores maternos (edad, nivel socioeconómico, etc.).

Se entiende por Muerte Súbita Inesperada (MSI) un concepto más amplio que el SMSL y que incluye las muertes que suceden de forma repentina e inesperada con una causa no aclarada. Además de los casos de SMSL, también incluye otras muertes sin una causa clara en el primer año de vida (p. ej: falta de autopsia) y muertes repentinas e inexplicadas que ocurren después del primer año de la vida.

Desde hace años se ha venido barajando la hipótesis, nunca comprobada, de una relación causal entre las vacunaciones infantiles y el síndrome de muerte súbita. La hipótesis de que la vacuna DTPe puede ser responsable de casos de SMSL ha gozado de cierta aceptación. Esta posibilidad ha sido taxativamente descartada por un gran número de estudios epidemiológicos y por ello, el "Immunization Safety Review Committee" 15 del IOM), ha concluido, en marzo del 2003, que las evidencias científicas rechazan una relación causal de la vacuna DTPe con el SMSL, así como entre este síndrome y la aplicación a lactantes de otras diferentes vacunas.

Al igual que con otras vacunas y en otras épocas, recientemente, en el año 2003 ha surgido la polémica de la posible relación entre la administración de vacunas combinadas hexavalentes y el síndrome de muerte súbita.

En la Unión Europea (UE) existen autorizadas por procedimiento centralizado dos vacunas combinadas hexavalentes que contienen, en una sola inyección, antígenos vacunales de 6 enfermedades graves y potencialmente mortales; difteria, tétanos, poliomielitis, tos ferina, hepatitis B e infecciones graves causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Estas vacunas son : *Hexavac* ® 16 de Aventis Pasteur MSD, autorizada en la UE en octubre de 2000, se encuentra comercializada en 7 Estados Miembros (Austria, Francia, Alemania, Grecia, Italia, España y Suecia) y autorizada en otros 28 países del mundo; e *Infanrix Hexa* ® 17 de GlaxoSmithKline Biologicals, autorizada en la UE en octubre de 2000 y comercializada en 9 Estados Miembros (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, España y Suecia), y autorizada, además, en otros 42 países del mundo.

Formando parte de los estudios rutinarios de monitorización de la seguridad post-comercialización (farmacovigilancia) de las dos vacunas hexavalentes se detectaron en Europa, en la declaración epidemiológica, 5 casos de MSI ocurridos en niños en las 24 horas posteriores a la administración de alguna de las vacunas hexavalentes. Cuatro de los casos correspondían a niños vacunados con Hexavac ® en las 24 horas precedentes a la muerte y que presentaron una MSI, tres de ellos habían recibido una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. El quinto caso incidió en un lactante de 4 meses de edad que falleció en las 24 horas posteriores de la administración de la segunda dosis de *Infanrix Hexa* ® , probablemente por un SMSL.

A raíz de estos casos declarados, el Comité Científico CPMP ("Committee for Proprietary Medicinal Products") de la EMEA ("European Agency for the Evaluation of Medical Products"), en colaboración con los médicos forenses que habían realizado las autopsias, pediatras con experiencia en vacunas y en el SMSL, así como epidemiólogos, ha revisado en dos ocasiones la seguridad de las vacunas hexavalentes. La primera revisión tuvo lugar en abril de 2003 18 y una segunda en noviembre de 2003 19 . Además, un análisis epidemiológico retrospectivo realizado en Alemania y en el que se comparaba el número de casos observados de MSI en niños vacunados con hexavalentes en relación con el número de casos esperados procedentes de las estadísticas nacionales alemanas, muestra que el número observado de casos de MSI en el segundo año de vida excedió, en las primeras 48 horas después de administrar Hexavac ® , al número esperado de casos. Este dato se basó en la presencia de 3 casos entre los más de 700.000 niños que habían recibido una dosis de recuerdo de la vacuna Hexavac ® en el período de noviembre de 2000 al 30 de junio de 2003. Los expertos consideran una relación temporal que sugería una posible "señal" de alerta para Hexavac ® y la MSI en niños vacunados con dosis de refuerzo en el segundo año de vida , pero admitieron ciertas limitaciones inevitables derivadas de las fuentes. En cualquier caso, una señal sólo levanta una sospecha y no prueba ninguna relación causa-efecto. Sin embargo, se constató que en niños menores de un año los casos observados eran menos que los casos esperados.

El CPMP ha considerado todos los datos conocidos y ha concluido en ambos informes emitidos que no hay cambios en el perfil de riesgo/beneficio de estos productos y manifiesta que: 1 ) La causa de las muertes permanece sin explicación y basándose en los datos disponibles, no es posible establecer una asociación causa - efecto con las vacunas hexavalentes; 2) N o recomienda ningún cambio en las condiciones actuales de uso de las vacunas hexavalentes; 3) La administración de vacunas hexavalentes debe ser estrechamente monitorizada por los profesionales sanitarios y recuerda la necesidad de notificar cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con las vacunas, al igual que se hace con todos los medicamentos y 4) La vacunación ofrece beneficios a cada niño y a la población general. Los beneficios de la vacunación superan ampliamente los posibles riesgos de las vacunas existentes, incluyendo las vacunas hexavalentes, y que la vacunación se debería continuar de acuerdo con las pautas de vacunación nacionales.

Sin embargo, en diciembre de 2003 el Ministerio de Sanidad y Consumo en España consideró oportuno apelar al "principio de precaución" y acordó no promover el uso de las vacunas hexavalentes en los programas de vacunación actuales, a la espera de disponer de más datos respecto a la señal de farmacovigilancia generada. El principio de precaución establece que cuando una actividad representa una amenaza o un daño para la salud humana o el medio ambiente, hay que tomar medidas de precaución incluso cuando la relación causa-efecto no haya podido demostrarse científicamente de forma concluyente 20 . Aunque no dispone de una definición generalmente aceptada, el principio de precaución puede describirse operativamente como la estrategia que, con enfoque preventivo, se aplica a la gestión del riesgo en aquellas situaciones donde hay incertidumbre científica sobre los efectos que en la salud o el medio ambiente puede producir una actividad determinada.

Finalmente, es de destacar que, a diferencia de España, ningún país europeo ha tomado medidas regulatorias contra estas vacunas. A la luz de los conocimientos actuales y de la información disponible, los expertos europeos aconsejan continuar la vacunación con hexavalentes.

## C. Enfermedades autoinmunes.

### 1. Enfermedad inflamatoria intestinal

En 1995, en Gran Bretaña se lanzó la hipótesis de una posible asociación causal entre la vacuna del sarampión y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en un estudio 21 cuestionado por múltiples razones metodológicas. A pesar de ello, 3 años después, Wakefield et al., en el trabajo comentado anteriormente 4 , intentaron demostrar su responsabilidad etiológica basándose en los datos clínico-patológicos de un número reducido de niños afectados de trastornos digestivos y regresiones del neurodesarrollo. Ningún investigador ha podido constatar posteriormente una potencial acción lesiva intestinal del virus. La potencial correlación entre las prevalencias de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa y la administración de compuestos conteniendo la vacuna del sarampión ha sido negada por extensos estudios epidemiológicos; del mismo modo que los potenciales efectos favorecedores de las edades en que se efectúa la inmunización o la presencia de antecedentes familiares de EII 22,23 .

### 2. Enfermedades desmielinizantes del SNC

La sospecha de que la vacuna de la hepatitis B (VHB) pudiese provocar una esclerosis múltiple (EM), se originó en Francia tras la publicación de un creciente número de casos de la enfermedad en el transcurso de los meses siguientes a la introducción de la vacunación sistemática contra la hepatitis B (HB) a neonatos y adolescentes, en 1994 24 . Posteriores estudios analíticos epidemiológicos rechazan esta relación: a) en la propia Francia, hasta el año 1998, se detectó una incidencia inferior de HB en personas vacunadas que la esperada en la población no inmunizada de características equivalentes (0,6 *versus* 1 - 3 / 100.000) 25 ; b) revisiones efectuada por comités internacionales de expertos 26,27 han evidenciado la ausencia de un riesgo incrementado de EM tras la inmunización con VHB; c) datos procedentes del "Vaccine Safety Datalink (VSD) Project" no mostraron ninguna correlación entre la vacunación y el desarrollo de la enfermedad 28 ; d) la edad habitual de su presentación (20-40 años) y su tradicional predominio en el sexo femenino no han experimentado variaciones a partir de la administración sistemática de la VHB 26 .

La EM es una enfermedad de base genética, cuya presentación o precipitación estaría propiciada por factores ambientales, entre las que no se han evidenciado las vacunas en ningún caso.

Ningún estudio ha probado tampoco relación causal alguna entre cualquier vacunación y el desarrollo de otras enfermedades desmielinizantes, como la encefalomiелitis diseminada aguda 2,3 .

### 3. Diabetes mellitus tipo 1

Autores finlandeses 29 y neozelandeses 30 investigaron una posible conexión entre el notable incremento de casos de diabetes mellitus tipo 1 durante el último cuarto del siglo XX con las vacunaciones contra el Hib y la HB, introducidas en sus calendarios vacunales en el curso de estos años 31 . De estos y de otros estudios, o de sus re-análisis, se ha deducido la falta de evidencias científicas que avalen esta posible

asociación. Ninguna inmunización, ni la edad en que se practique, puede relacionarse causalmente con el aumento en la prevalencia de la diabetes insulino dependiente.

#### **4. Otras enfermedades autoinmunes**

Se ha atribuido a la VHB un papel causal en enfermedades del tipo lupus eritematoso y de artritis reumatoide. No existe ninguna prueba que correlacione estas enfermedades con ningún tipo de vacunas, ni de su posible aplicación simultánea o combinada 3 .

### **D. Trastornos inmunoalérgicos**

#### **1. Sobrecarga y deterioro de los sistemas inmunitarios**

Se ha argumentado que el elevado número de antígenos vacunales que el lactante recibe al cumplir el calendario de inmunizaciones sistemáticas constituiría una sobrecarga de su sistema inmunitario en desarrollo, debilitándolo en última instancia. Ello favorecería la presentación de enfermedades infecciosas, desde un resfriado común o una otitis media a neumonías y meningitis 35 ("infecciones heterólogas") 36 . Los expertos del IOM desmienten rotundamente que las estrategias vacunales actuales comporten estos riesgos; en realidad, el empleo de los preparados actuales más purificados y específicos que los de décadas anteriores, permite la administración de un número muy inferior de sustancias antigénicas para la obtención de efectos preventivos superiores. Está bien comprobado que el organismo infantil se halla capacitado para desarrollar anticuerpos efectivos frente a un número de antígenos naturales muy superior al aportado por las vacunas y que las vacunaciones prestan incluso un cierto grado de protección general contra las infecciones, de modo que, desde su implementación sistemática, ha disminuido la incidencia de enfermedades infecciosas, sean o no susceptibles de vacunación 1,35,36 .

#### **2. Enfermedades atópicas**

La suposición de que el empleo de múltiples vacunas podría favorecer la posterior aparición de manifestaciones alérgicas, entre ellas el asma bronquial, surgió de una particular interpretación de la "teoría de la higiene". Según ésta, la infrecuencia de la exposición a infecciones durante los primeros meses de vida permitiría la persistencia de la respuesta propia del periodo neonatal a los estímulos antigénicos, caracterizada por la producción predominante de citocinas del tipo Th2, que estimulan la producción de mediadores de la alergia (IgE, eosinófilos); lo contrario de lo que condicionaría una mayor exposición a infecciones febriles, que favorecería una respuesta predominante en células Th1, elaboradoras de sustancias, tales como el interferón gamma, que promueven la reacción inmune innata frente a las infecciones 37 . Determinadas vacunaciones (DTPe, SRP, VPO, Hib, antigripales) contribuirían a la disminución de contactos de los lactantes con antígenos "naturales" y a la consiguiente permanencia de un mecanismo inmunitario potenciador de procesos alérgicos.

Nunca ha sido demostrada la vinculación de las inmunizaciones con enfermedades atópicas. Autores finlandeses han reportado incluso un predominio significativo de estas enfermedades en niños con el antecedente de haber sufrido el sarampión en comparación con los vacunados 38 . Por otra parte, las infecciones febriles predominantes en el primer año de vida corresponden a procesos víricos de los tractos respiratorio y gastrointestinal, no evitables mediante vacunaciones.

### **E. Neoplasias**

Tras el descubrimiento, en 1961, de que el virus del simio 40 (SV40) había contaminado algunos lotes de vacunas antipolio, se ordenó su control e inmediata retirada del mercado, al haberse asociado dicho virus experimentalmente con cáncer en roedores 39 . EL IOM está permanentemente revisando la posibilidad de un efecto similar en humanos. Hasta el momento, este riesgo no ha sido constatado y los estudios epidemiológicos tampoco han registrado diferencias en la presentación de neoplasias potencialmente atribuibles a dicha contaminación (meduloblastomas, osteosarcomas, linfomas no Hodgkin...) entre poblaciones que han recibido o no aquellos preparados vacunales 3,40 .

### **F. Transmisión vacunal de virus o partículas virales**

## 1. Retrovirosis

Las evidencias científicas han desmentido cualquier posibilidad de transmisión de retrovirus a través de ciertas vacunaciones: VPO, SRP, antiamarílica. Aunque en algunos lotes de estas dos últimas vacunas se ha detectado la presencia de retrovirus aviares, estos proceden de células de embrión de pollo en las que fueron producidas y carecen de patogenicidad para el hombre <sup>3</sup>. En lo que se refiere a la VPO, la impugnación se debió a intereses especulativos sin ninguna base real <sup>1</sup>.

## 2. Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

El hecho de que en la fabricación de algunas vacunas de producción europea se utilizasen sustancias de origen bovino procedentes de zonas con casos de encefalopatía espongiforme bovina (sangre, suero, gelatina...), alertó sobre un posible papel de estos preparados en la transmisión de la enfermedad a sus receptores. Desde 2001 se ha abandonado el uso de productos potencialmente contaminables por priones en el proceso de manufacturación de las vacunas. Ningún dato científico ha comprobado la existencia de una asociación causal; y la posibilidad de su existencia es tan insignificante, que los servicios internacionales de Salud Pública han determinado que este temor no justificaría dejar de emplearlos en caso de no disponer de otros <sup>1,41</sup>.

## Bibliografía

- 1 – Corretger JM, Hernández-Sampelayo T. Controversias de interés sobre la seguridad de las vacunas. En: Arístegui J, Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao, Ciclo 2004: 128-142
- 2 - Salleras L. La seguridad de las vacunas. Vacunas 2003; 4: 18-22
- 3 – Chen RT, DeStefano F, Pless R et al. Challenges and controversies in immunization safety. Infect Dis Clin N Am 2001; 15: 21-39
- 4 – Wakefield AJ; Murch S, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder. Lancet 1998; 351: 637-641
- 5 – Murch SH, Anthony A, Casson DH et al. Retraction of an interpretation. Lancet 2004; 363: 750
- 6 – Madsen KM, Hvid A, Vestergaard M et al. A population- based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. NEJM 2002; 347: 1477-1482
- 7 – DeStefano F, Bashin TK, Thompson WW et al. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in Metropolitan Atlanta. Pediatrics 2004; 113: 259-265
- 8 – Fombonne E, Psych FRC, Chakrabarti S. No evidence of a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. Pediatrics 2001; 107 (4) 258: 991
- 9 - Afzal MA; Armitage E, Ghosh S et al. Further evidence of the absence of measles virus genome sequence in full thickness intestinal specimens from patients with Crohn's disease. J Med Virol 200; 62: 377-382
- 10- Immunization Safety Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention. "Immunization Safety Review. Vaccines and autism", 2004. Washington D.C. National Academy Press
- 11- Hertton R. The lessons of MMR. Lancet 2004; 363: 747-749
- 12- Wakefield AJ, Harvey P, Linnell J. MMR-responding to retraction. Lancet 2004; 363: 1327-1328
- 13- Ball LK, Ball R. An assesment of thimerosal use in childhood vaccines. Pediatrics 2001; 107: 1147-1154

- 14-** World Health Organization. Thimerosal as a vaccine preventive. WHO Epidemiol Rev 202; 75: 12-16
- 15-** Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy. Institute of Medicine (IOM). Disponible en: <http://books.nap.edu/catalog/10649.html>
- 16-** European Public Assessment Report (EPAR) Hexavac. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Hexavac/Hexavac.htm>
- 17-** European Public Assessment Report (EPAR) Infanrix Hexa. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Infanrixhexa/Infanrixhexa.htm>
- 18-** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 28 April 2003. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/851903en.pdf>
- 19-** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA update on hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 01 December 2003. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf>
- 20-** Raffensperger C, Tickner J, editors. Protecting public health and the environment: implementing the precautionary principle. Washington, DC: Island Press, 1999
- 21-** Thompson NP, Montgomery SM, Pounder AE et al. Is a measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet 1995; 345: 1071-1074
- 22-** Donald A, Mothu V. Child Health Measles. Clin Evid 2002; 7: 331-340
- 23-** Davis RL, Kramarz P, Bohlke N et al. Measles-Mumps-Rubella and other measles containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease. A case-control study from Vaccine Safety Datalink Project. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 345-349
- 24-** Monteyne P, Andre F. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis?. Vaccine 2000; 18:1994-2001
- 25-** Ascherio A, Zhang J, Hernan M et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. NEJM 2001; 344: 327-332
- 26-** Halsey N, Duclos P, Van Damme P et al. Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:23 -24
- 27-** Stratton K, Almano D, McCormick MC (Eds). Hepatitis B and demyelinating neurological disorders. Washington , DC : National Academy Press; 2002
- 28-** DeStefano F. Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases in adults. Institute of Medicine Immunization Safety Review Meeting , 11 marzo, 2002
- 29-** Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: Birth cohort study. Brit M J 1999; 318: 1169-1172
- 30-** Classen J, Classen D: Association between type 1 diabetes and Hib vaccine. Brit M J 1999; 319: 1133
- 31-** Sterphenson J. Vaccine pose no diabetes, bowel disease risk. J Am Med Assn 2000; 284: 2307-2308
- 32-** Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel. Childhood immunization and type 1 diabetes: Summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 217-222
- 33-** DeStefano F, Mullooly JJP, Okoro CA et al. Childhood vaccinations, vaccination

timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108: e 112

**34-** Hviid A, Stellfeld M, Wohlfarth JJ, Meloye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *NEJM* 2004; 350: 1398-1404

**35-** Offit P, Quqrles J, Gerber M et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?. *Pediatrics* 2000; 109: 124-129

**36-** Stratton K, Wilson CB, McCormick MC (eds). Multiple immunizations and immune dysfunction. Washington, DC : National Academy Press; 2002

**37-** Williams LK, Peterson EL, Ownby DR et al. The relationship between early fever and allergic sensitization at age 6 to 7 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 291-296

**38-** Paunio M, Heinonen DP, Virtanen M et al. Measles history and atopic disease: A population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283: 343-346

**39-** Fisher SG, Weber L, Carbone M. Cancer risk associated with Simian virus 40 contaminated polio vaccine. *Anticancer Res* 1999; 19: 2173-2180

**40-** Hahn BH, Shaw GM, De Cook KM et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287: 6070-6074

**41-** CDC. Notice to readers: Public Health Service recommendations for the use of vaccines manufactured with bovine-derived materials. *MMWR* 2000; (50): 1137-1138

---