

REVISTA DE PSIQUIATRIA INFANTO-JUVENIL

ISSN 1130-9512

Volumen 37, número 1, enero-marzo de 2020, pp. 34-41

Este artículo está bajo licencia Creative Commons

[BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)DOI: [10.31766/revpsij.v37n1a5](https://doi.org/10.31766/revpsij.v37n1a5)

Caso Clínico

Enviado: 17/06/2019 | Aceptado: 20/03/20

M. Real-López^{1,2*}**A. Fuertes-Saiz³****N. Prades Salvador⁴****E. Ruiz-Palomino²****C. Ramos-Vidal^{1,2}**

1. Programa de Trastorno Mental Grave de la Infancia y la Adolescencia. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, España.

2. Universitat Jaume I, Castellón, España.

3. Hospital General Universitario de Castellón, España.

4. CSMIJ Santa Coloma de Gramenet, Fundació Vidal i Barraquer, Barcelona.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA:*Matías Real-López.**

Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Av. Dr. Clará, 19, 12002, Castelló.

Correo electrónico: mreal@uji.esORCID: [0000-0003-0975-5875](https://orcid.org/0000-0003-0975-5875)

Episodio maniaco tras la administración simultánea de 4 vacunas: relación temporal frente a relación causal. A propósito de un caso

Manic episode after the simultaneous administration of 4 vaccines: temporal relationship versus causal relationship. A case report

RESUMEN

Ante un cambio radical en el comportamiento en un varón de 17 años, a las 12 horas de administrar, en el mismo día, las vacunas contra el Meningococo C, Hepatitis B, Triple Vírica y Varicela, y la detección de un cuadro maniaco a la semana, se sospechó que se tratase de un cuadro de encefalitis post-vacunal. A pesar de la ausencia de hallazgos patológicos en las exploraciones complementarias realizadas, y aunque en la literatura científica no se haya demostrado una asociación temporal a día de hoy, no podemos aceptar ni descartar con certeza la sospecha diagnóstica dado que no contamos con la serología infecciosa o un estudio de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo. Los efectos secundarios graves tras vacunaciones no han quedado claramente demostrados, lo que sí está ampliamente demostrado es que la inmunidad adquirida es uno de los mayores logros de la medicina que ha ayudado a erradicar enfermedades potencialmente mortales.

Palabras clave: episodio maniaco, adolescencia, vacunas, encefalitis.

ABSTRACT

A radical behavioral change was observed in a 17-year-old male 12 hours after having received vaccines for Meningococcus C, Hepatitis B, Triple Viral and Varicella on the same day. Moreover a manic episode was detected one week later. It was suspected that this was a case of post-vaccinal encephalitis. In spite of the absence of pathological findings in the complementary explorations carried out and although a temporal association has not been demonstrated to date in the scientific literature, we can not be certain of this diagnostic suspicion since we do not have the infectious serology or a study of antibodies in central spinal fluid. Serious side effects after vaccinations have never been clearly demonstrated, while it has been widely demonstrated that the acquired immunity from these vaccines is one of the greatest achievements of medicine, and this has helped to eradicate life-threatening diseases.

Keywords: manic disorder, adolescence, vaccines, encephalitis.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre la administración de vacunas y la aparición de efectos secundarios graves es un hecho que preocupa a los profesionales de la medicina pero que también, periódicamente, salta a la palestra de la opinión pública, sobre todo cuando se difunden noticias e información confusa y no amparada en los resultados de estudios científicos fiables.

En esta línea, Smith y colaboradores objetivaron que solo el 50% de los niños con trastornos neurológicos o del neurodesarrollo habían sido vacunados frente a la gripe, a pesar de tratarse de una población considerada de alto riesgo frente a dicha infección. En el mismo trabajo detectaron que el 38% de los progenitores que no habían vacunado a sus hijos estaban preocupados por los efectos que la vacuna pudiera tener y el 33% dudaban de la seguridad de la misma (1).

En la literatura científica existen escasos artículos que hablen de la posible asociación temporal entre algunos trastornos neuropsiquiátricos y la administración de vacunas en población infanto-juvenil. Cabe destacar el trabajo de Leslie y colaboradores quienes realizaron un estudio piloto de casos y controles retrospectivo, sobre una base de datos sanitarios privada, en una muestra total de 254.000 niños entre 6-15 años. Entre otros resultados observaron una relación temporal entre la anorexia nerviosa, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de ansiedad con la administración de la vacuna de la gripe durante los 3, 6 y 12 meses previos; si bien las limitaciones del propio estudio (escasa representatividad del grupo control respecto a los casos e imposibilidad de acceder a la historia clínica completa de los niños para explorar si eran o no diagnósticos recientes) hace que los propios autores concluyan que no puede inferirse causalidad y recomiendan continuar con las vacunaciones (2).

Otros estudios han obtenido resultados de asociación negativos, como el de Zerbo y colaboradores entre la vacunación de la gripe en el embarazo y el riesgo de trastornos del espectro autista sobre una cohorte de 196.929 casos. En dicho estudio poblacional no se pudo demostrar ninguna

asociación temporal entre la vacunación de la gripe y los trastornos del espectro autista (3).

Entre los escasos estudios de asociación no se han encontrado investigaciones que hayan evaluado sintomatología afectiva mayor ni de rango psicótico tras la administración de vacunas.

Por otra parte, incluso en el mundo de las publicaciones científicas rigurosas han existido importantes controversias y desinformación. Sirva de ejemplo el caso de los estudios del Dr. Wakefield (4) sobre vacunas y autismo que fueron publicados en una revista de prestigio como The Lancet y que posteriormente la propia publicación tuvo que desmentir (5). A pesar de las correcciones posteriores, el actual movimiento antivacunas sigue apoyándose en este tipo de informaciones de manera sesgada para difundir mensajes contrarios a las recomendaciones médicas actuales. En ese sentido, se ha descrito una relación inversa entre las búsquedas en Internet, tweets y posts en Facebook y la cobertura vacunal de la triple vírica (6)

En este contexto, resulta prioritario que los profesionales basen sus intervenciones en la revisión de literatura científica fiable, especialmente cuando el correcto despistaje diagnóstico puede influir de forma decisiva en el abordaje, tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Por este motivo se presenta este caso clínico en que, por la cronología de la aparición de los síntomas, había que plantearse la posibilidad de que una vacunación reciente hubiese participado en el origen o precipitación de un cuadro psicopatológico agudo y florido. Ello obligó tanto a la realización de diversas pruebas complementarias como a una búsqueda de artículos actualizados que orientasen en el diagnóstico diferencial.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 17 años que ingresa en la Unidad de Hospitalización Infanto-Juvenil por alteraciones de conducta compatibles con episodio maniaco que no han podido contenerse en el ambiente domiciliario.

Psicobiografía

Natural de Marruecos, vive en España desde 4 años antes. Es el segundo de 3 hermanos. Vive en un piso con sus padres y con su hermano pequeño, la hermana mayor está independizada y vive en otra ciudad. Existe importante barrera idiomática. Debido a esto, acude acompañado por la madre, que es la familiar con mejores habilidades verbales del español. En ese momento, el paciente estudia Formación Profesional. Entre sus aficiones destaca la música rap, le gusta componer canciones, grabar y editar videos musicales y pasa gran parte de su tiempo hablando con amigos por redes sociales. Su familia lo describe como una persona amable y alegre, sin problemas para las relaciones interpersonales y con un funcionamiento previo completamente normal.

Antecedentes Familiares

Sin interés ni relación con el caso.

Antecedentes Personales

Antecedentes personales somáticos

Niegan enfermedades médicas de interés antes y después de llegar a España. En el sistema informático solo consta una infección respiratoria 2 años antes tratada con antibióticos y visitas de revisiones con Pediatría. Calendario vacunal puesto al día una semana antes al administrar el mismo día las vacunas contra el Meningococo C, Hepatitis B, Triple Vírica (Sarampión, Rubeola y Parotiditis) y Varicela.

Antecedentes personales en salud mental

El único contacto previo fue una visita a Urgencias 24 horas antes del ingreso por sintomatología de características maníacas, por lo que se pautaron 5mg de olanzapina / 8h.

Hábitos tóxicos

Tanto el paciente como los familiares los niegan.

Enfermedad actual

Varón de 17 años que acude por segunda vez en 24 horas al servicio de Urgencias acompañado por ambos progenitores tras observar insomnio global de 1 semana de duración junto a comportamientos apragmáticos (regalar ropa y objetos a desconocidos). Tras la primera visita, en que se pauta olanzapina 5mg / 8h, la sintomatología se agrava y resulta imposible la contención domiciliaria. En el momento de la evaluación presenta un discurso que la familia describe como extraño en el que dice ser un cantante de rap, famoso y rico junto con otras frases incoherentes. La madre destaca dos acontecimientos estresantes que relaciona con el cuadro actual:

- Dos semanas antes el paciente tuvo un altercado con unas chicas por la calle en el que se intercambiaron palabras agresivas tras el cual estuvo preocupado varios días
- 1 semana antes se le administró al paciente, en el mismo día, las vacunas contra el Meningococo C, Hepatitis B, Triple Vírica y Varicela. Tras la inmunización, ambos progenitores refieren un cambio radical en su comportamiento a las 12 horas de la administración. Esa misma noche presenta insomnio por primera vez. Posteriormente el cuadro ha ido empeorando con el paso de los días.

Debido a la gran agitación psicomotriz que presenta en el servicio de Urgencias, se administra una ampolla de 10mg de olanzapina intramuscular que resulta efectiva. Posteriormente, tras la realización de una Tomografía Axial Computerizada (TAC) craneal que no detecta hallazgos patológicos, se decide ingreso hospitalario en Unidad de Hospitalización Infanto-Juvenil. Mantiene las constantes vitales dentro de la normalidad.

Posteriormente, la hermana mayor aporta información que resulta especialmente importante: Explica un aislamiento social del paciente de 4-5 meses de evolución en el que pasaba muchas horas en internet o con el móvil y apenas salía del domicilio. Expone también respuestas altamente irritables que eran impropias del carácter del paciente a quien describen como tranquilo y respetuoso. Puntualmente había hecho alguna verbalización sobre ganarse la vida cantando o hacerse famoso. Toda la familia coincide en señalar que a las 12 horas de la vacunación comienza un cambio radical con importante insomnio y desorganización conductual.

Exploración psicopatológica al ingreso

Consciente y vigil. Orientado en las 3 esferas. Biotipo normal. Contacto hipertímico. Poco colaborador, presentando inquietud, hostilidad e irritabilidad durante la evaluación. Importante barrera idiomática por lo que traduce la madre. Discurso fluido, verborreico y saltigrado pero sin presión del habla, en el que verbaliza ideación delirante de contenido megalomaniaco (dice tener mucho dinero, relacionarse con famosos, tener sus capacidades físicas aumentadas) con interrupciones que impresionan de bloqueos del pensamiento. Presenta risas inmotivadas que se alternan con quejidos inespecíficos. Describe autorreferencias en la escuela y en la calle (gente desconocida que le insulta). No pueden descartarse alteraciones sensorio-perceptivas. Niega ideación auto / heteroagresiva. Niega ideación tanático-suicida. Niega insomnio y refiere dormir bien. Nula conciencia de enfermedad con capacidades volitivas abolidas.

Evolución

A las 24h del ingreso, tras unas primeras horas expansivo y verborreico junto con la desorganización conductual descrita, el paciente presentó un pico febril (38.5°C) y asoció un breve estado confusional con fluctuación del nivel de conciencia y tendencia a una marcada somnolencia que dura 48h. Debido a las

dudas diagnósticas y del origen etiológico del cuadro, no se administraron psicofármacos (salvo una ampolla de olanzapina intramuscular, ya referida en urgencias y otra de zuclopentixol el primer día del ingreso). Se mantuvo una actitud expectante con observación y sólo precisó medicación para conciliar el sueño. Teniendo en cuenta la información aportada por la familia en cuanto al comienzo de la sintomatología y la atipicidad del cuadro clínico, se instaura la sospecha diagnóstica de una encefalitis post-vacunal.

Con el objetivo de descartar dicho diagnóstico y realizar un diagnóstico diferencial frente a un episodio maniaco se solicitan exploraciones complementarias entre las que se incluyen una Resonancia Magnética (RMN) cerebral. Por parte del servicio de Neurología queda descartado el diagnóstico de encefalitis tras no objetivarse alteraciones en dicha RMN (y la normalidad del electroencefalograma). A medida que los resultados del resto de pruebas complementarias van resultando negativos para la sospecha mejora la condición física del paciente y desaparece la fiebre, pero persiste un cuadro psicopatológicamente compatible con episodio maniaco: presenta marcada inquietud psicomotriz, distraibilidad, discurso ideofugal, lenguaje soez y conductas sexualmente desinhibidas. También persiste ideación delirante megalomaniaca (ser rico y famoso, casarse con 4 mujeres, comprar coches de alta gama). En ese momento, tras 6 días de ingreso, se instaura tratamiento con olanzapina (hasta 20mg/d) y tras las primeras dosis se asocia biperideno por cuadro de distonía lingual y cervical (que no vuelve a repetirse en lo que dura el ingreso). La mejoría a partir de ese momento es rápida, se recupera el ritmo vigilia-sueño y tanto las conductas como el discurso son progresivamente más ajustados. Se realizan varios permisos domiciliarios que resultan satisfactorios tanto para el paciente como para la familia.

Dado que la respuesta del episodio maniaco a los psicofármacos es rápida y bien tolerada, se decide alta hospitalaria manteniendo tratamiento con olanzapina 10mg/12h y se deriva al paciente a Unidad de Salud Mental de referencia para iniciar seguimiento ambulatorio.

Tras un periodo de 12 meses, posteriores al ingreso, de estabilidad clínica con adherencia al tratamiento y realizando correctamente el seguimiento propuesto por su psiquiatra de referencia se retiran los psicofármacos. Tras 24 meses de dicha retirada el paciente continúa estable, realiza una vida normal para su edad y no ha vuelto a presentar alteraciones psicopatológicas.

Exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso

Por tratarse de un primer episodio psicótico sin antecedentes de interés, con un pico febril y marcada somnolencia se realizan las siguientes pruebas complementarias para descartar un origen somático.

- Analítica sanguínea: Hemograma normal en sus tres series. Bioquímica sanguínea: Perfil hidrocarbonado, lipídico, hepático y renal dentro de la normalidad. Hormonas tiroideas y prolactina basal con parámetros dentro de la normalidad.
- Hemocultivos: Negativos.
- Sedimento de orina: Sin alteraciones significativas en el sedimento
- Test de tóxicos en orina: Negativo.
- Electrocardiograma: Se objetiva QRS ancho por lo que se realiza interconsulta a Cardiología quien recomienda realización de ecocardiograma.
- Ecocardiograma: No se objetivan alteraciones patológicas. Se concluye que la alteración del QRS puede deberse a la complejidad delgada del paciente y se descarta cardiopatía estructural.
- Electroencefalograma (EEG): resultados dentro de la normalidad.
- TC craneal: informado sin alteraciones significativas.
- RNM cerebral: informada sin alteraciones significativas.

DISCUSIÓN

En el caso que nos ocupa, tanto la clínica que presentaba el paciente al ingreso, la ausencia de

antecedentes personales y familiares psiquiátricos, la ausencia de consumo de tóxicos como la anamnesis familiar apuntaban a que se trataba de la aparición de un primer episodio maniaco que tenía como único factor desencadenante la administración de cuatro vacunas 12 horas antes del inicio del cuadro, una semana antes de acudir a urgencias. Este caso clínico refleja la importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial, siendo conveniente descartar en primer lugar patología orgánica mediante la realización de pruebas complementarias. La falta de exploración del estado mental, así como de la recogida de una historia clínica completa en el centro de salud, antes de administrarle las vacunas, hizo pasar desapercibido un posible cuadro prodrómico de aislamiento de varios meses de evolución.

Debemos tener en consideración que algunos estudios han señalado un agravamiento de sintomatología afectiva con el uso de antipsicóticos atípicos (risperidona; olanzapina, quetiapina, amisulpride, aripiprazol, ziprasidona, paliperidona, perospirona, zotepina) e incluso se ha descrito la capacidad de dichos fármacos para inducir síntomas de hipomanía y manía (7,8,9). Por ello, esta sería una hipótesis a valorar en nuestro caso. Sin embargo, analizando los casos concretos supuestamente inducidos por olanzapina en dichos trabajos se aprecia que o bien las dosis empleadas son más altas (entre 10 y 20mg) o bien el intervalo de tiempo hasta la aparición de los síntomas (a partir de 1 semana) es mayor que en nuestro caso (8). Asimismo, las características clínicas de los casos difieren del nuestro pues todos tomaban alguna otra medicación y no predominaba la sintomatología afectiva. Por otra parte, en revisiones más recientes como la de Benyamina se concluye que los ensayos clínicos bien diseñados sugieren que esta inducción de síntomas es un fenómeno marginal (9).

Entre los artículos que hablan de la posible asociación temporal entre trastornos neuropsiquiátricos y la administración de vacunas en población infanto-juvenil, destaca el de Leslie y colaboradores. A pesar de que se apunta hacia una posible relación temporal en algunos de estos trastornos no consiguieron demostrar una relación causal entre la etiología y

patogénesis de éstos y la presencia de antecedentes de infecciones o vacunas previas (1,2,3).

En nuestro caso observamos que, si bien neurología consideró descartado el origen orgánico del cuadro realizando una RMN cerebral y un EEG como pruebas complementarias, no se completó el diagnóstico diferencial con una punción lumbar a pesar de que pudiese tratarse de algún proceso infeccioso o autoinmune como podría ser el caso de una encefalitis postvacunal. Por otro lado, el caso se orientó y se trató desde el punto de vista psiquiátrico desde el primer momento lo que pudo influir en la realización de un correcto diagnóstico diferencial, algo que es por otro lado frecuente en los cuadros que debutan con sintomatología neuropsiquiátrica florida, la cual tiende a retrasar el diagnóstico de cuadros de origen orgánico potencialmente peligrosos para la vida del paciente.

Centrándonos en la encefalitis postvacunal, tras haberse descrito en diversos casos clínicos, se han propuesto dos posibles mecanismos etiopatógenos. En primer lugar, el infeccioso por una inmunización infestante consecuencia de una viremia tras administración de virus vivos atenuados, la cual se ha descrito en casos aislados de vacunaciones de rubeola y sarampión. En segundo lugar, también se ha descrito el mecanismo autoinmune explicado por la teoría del mimetismo molecular con la consecuente generación de autoanticuerpos por reacciones cruzadas (10).

Cabe destacar también que los procesos celulares y moleculares que constituyen nuestro sistema inmune son también cruciales para el correcto desarrollo cerebral y la formación de circuitos neuronales. Resulta evidente que el sistema inmune juega un papel clave en la fisiopatología de muchos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos (11) por lo que también nos planteamos la posibilidad de que la inmunización recibida en nuestro caso haya actuado como un precipitante del episodio maniaco en un paciente que estuviese en una fase prodrómica durante los meses previos.

A pesar de la ausencia de hallazgos patológicos en las exploraciones complementarias que se

realizaron y aunque en la literatura científica no se haya demostrado una asociación temporal, a día de hoy no podemos aceptar ni descartar con certeza que pudiera haberse tratado de una encefalitis postvacunal dado que no contamos con la serología infecciosa o un estudio de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo. Cabe destacar que llama la atención el largo periodo de estabilidad tras el ingreso, habiendo pasado 36 meses en total sin alteraciones psicopatológicas y de estos, 24 sin tratamiento ni seguimiento ambulatorio lo cual va en contra de un diagnóstico psiquiátrico primario. Además, según cuenta la familia, el paciente ha mantenido y mantiene un funcionamiento absolutamente normal para una persona de su edad lo que refuerza la posibilidad de que se tratara de un episodio con un origen orgánico y autolimitado.

Nos gustaría señalar que dentro de las encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos neuronales la más frecuente y mejor estudiada hasta la fecha es la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), que afecta a pacientes jóvenes y puede confundirse con un episodio psicótico (con o sin síntomas afectivos) agudo (12). La presentación clínica de estos cuadros asocia síntomas psiquiátricos (psicosis, agitación, alucinaciones, verborrea, manía, mutismo, insomnio, déficits amnésicos) frecuentemente con crisis epilépticas, junto a alteraciones del movimiento (discinesias, coreoatetosis, distonía, rigidez e incluso opistótonos) y alteraciones autonómicas (hipertermia, taquicardia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial y menos frecuentemente bradicardia). Los episodios de agitación suelen alternar con estados catatónicos y el cuadro clínico puede acabar en coma. El 50% de los pacientes necesitan soporte ventilatorio mecánico debido a hipoventilación central. Dado que el 10% de los pacientes que poseen una encefalitis contra el receptor NMDA no posee anticuerpos detectables en el suero, el diagnóstico definitivo requiere, además de la presencia de características clínicas, anticuerpos IgG anti-GluN1 en líquido cefalorraquídeo, tras la exclusión razonable de otros trastornos (12,13).

Por último, cabe señalar que en nuestro caso nos encontramos ante un joven inmigrante que contaba con un calendario vacunal incompleto y al que se le administraron todas las vacunas que debía haber recibido en los años previos de forma simultánea. Al revisar los adecuados intervalos de administración entre las dosis de diferentes vacunas hemos encontrado que, según la Asociación Española de Pediatría, la administración simultánea de las vacunas de indicación habitual para cada edad pediátrica es segura, recomendable y efectiva. Además, debería ser, de modo ineludible, la primera opción cuando esté en riesgo el cumplimiento de los calendarios de vacunaciones estándares o acelerados (14), que sería nuestro caso.

CONCLUSIONES

A pesar de que la Asociación Española de Pediatría considera adecuada la administración simultánea de vacunas, la hipótesis que barajamos como más probable en este caso que nos atañe es que el efecto sumatorio de los antígenos inoculados en un joven que pudiera encontrarse en una fase prodrómica podría haber propiciado una excesiva activación de su sistema inmune que justificara en primer lugar la presencia de un pico febril al ingreso y en segundo lugar hubiera actuado como precipitante de la aparición de un primer episodio maniaco.

La escasez de literatura científica sobre la influencia de la correcta vacunación y la aparición de trastornos mentales añade dificultad para su correcta comprensión y abordaje terapéutico. Con la presentación de este caso tratamos de aportar un poco de conocimiento al asunto, así como plantear la necesidad de futuros estudios en este campo.

No obstante, a pesar del caso clínico expuesto y para concluir, los autores consideramos necesario manifestar nuestra firme convicción y recomendación de cumplimentar adecuadamente el calendario vacunal en los lactantes, niños y adolescentes. Los efectos secundarios graves tras vacunaciones no han quedado claramente demostrados hasta la fecha;

sin embargo, lo que sí ha quedado ampliamente demostrado es que la inmunidad adquirida es uno de los mayores logros de la medicina que ha ayudado a erradicar enfermedades potencialmente mortales para las que no existían cura. El incumplimiento del calendario vacunal, aunque sea por una pequeña parte de la sociedad, pone en riesgo la salud colectiva.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Smith M, Peacock G, Uyeki TM, Moore C. Influenza vaccination in children with neurologic or neurodevelopmental disorders. *Vaccine*. 2015;33(20): 2322–2327. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.050>
2. Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ, Aktan Guloksuz S and Leckman JF. Temporal association of certain neuropsychiatric disorders following vaccination of children and adolescents: A pilot case-control study. *Front Psychiatry*. 2017;8: 3. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00003>
3. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman BH, Klein NP, Croen LA. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1): e163609. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3609>
4. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637–641 [RETRACTED ARTICLE].
5. Taylor B, Miller E et al. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026–2029. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01239-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01239-8)

6. Aquino F, Donzelli G, De Franco E, Privitera G, Lopalco PL, Carducci A. The web and public confidence in MMR vaccination in Italy. *Vaccine*. 2017;35(35 Pt B): 4494–4498. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.029>
7. Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, Aubry JM. Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11): 1537–1545. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1116>
8. Michalopoulou PG, Lykouras L. Manic/hypomanic symptoms induced by atypical antipsychotics: a review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(4): 549–564. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.026>
9. Benyamina A, Samalin L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(1): 2–7. <https://doi.org/10.3109/13651501.2011.605957>
10. Domínguez R, Olán R, Gutiérrez JL, Mena R, Reyes de la Cruz A. Encefalomiелitis diseminada aguda postinfecciosa y postvacunal: casos clínicos y revisión de la literatura. *RevMexNeuroci*. 2013; 14: 89–93. <https://www.medigraphic.com/pdfs/>
11. Leckman JF, Vaccarino FM. Editorial commentary: “what does immunology have to do with brain development and neuropsychiatric disorders?” *Brain Res*. 2015; 1617: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.052>
12. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin (Barc)*. 2017; 151(2): 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.015>
13. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptorencephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13: 167–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)
14. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Línea de la AEP. <https://vacunasaep.org/documentos> [Consulta: 18 diciembre 2018].