

Baeza Casillas, Javier A.^{1,2} Reyes Hernández, Katy L.⁵
 Juárez Campos, César E.^{1,2} González Ortíz, Ana M.²
 Reyes Gómez, Ulises³ Almonte Dorantes, Alan E.⁴
 Espinosa Sotero, María del C.⁴ Alonso Pérez, Nancy C.²
 Guerrero Becerra, Martín¹

Vacunación en el niño con síndrome de Down

Vaccination in Down syndrome children

Fecha de aceptación: julio 2021

Resumen

Los niños con síndrome de Down (SD) presentan una elevada morbimortalidad por enfermedades infecciosas, sobre todo del tracto respiratorio, especialmente en los primeros cinco años de la vida, todo ello por las disfunciones inmunitarias de los linfocitos τ asociadas al síndrome y a otros factores como su discapacidad funcional neurológica y conductual, así como por la coexistencia en algunos casos de anomalías en los aparatos cardíaco y respiratorio principalmente por patologías congénitas, entre otros. El presente estudio es una propuesta de inmunizaciones específica para este grupo de riesgo y una revisión de cada uno de los biológicos que en ellos se indican. Se resalta evitar la pérdida de oportunidades, pero además se hace hincapié en la aplicación de los refuerzos, debido a que en ellos la respuesta inmunocelular es incompleta.

Palabras clave: *disfunción inmunitaria, linfocitos τ , inmunizaciones, malformaciones cardíacas congénitas, niños con síndrome de Down.*

Abstract

Down syndrome children have high morbidity and mortality due to infectious diseases, especially of the respiratory tract, especially in the first five years of life, all due to immune dysfunctions of τ lymphocytes associated with the syndrome and other factors such as: their functional neurological and behavioral disability and the coexistence in some cases of anomalies of the cardiac and respiratory systems mainly due to congenital pathologies, among others. This review is a proposal for specific immunizations for this risk group, and a review of each of the biologics indicated therein. It highlight avoid the missed opportunities and emphasizing the application of the booster dose given that the immunocellular response in them is incomplete.

Keywords: *immune dysfunction, τ lymphocytes, immunizations, congenital heart malformations, Down syndrome children.*

Los niños con síndrome de Down (SD) presentan una elevada morbimortalidad por enfermedades infecciosas, sobre todo del tracto respiratorio, especialmente en los primeros cinco años de la vida. Existen factores inherentes o asociados que contribuyen al desarrollo de estas enfermedades, como sus frecuentes contactos con otros pacientes con discapacidad funcional neurológica en centros de educación o atención especial, la acendrada afectividad que comporta su fenotipo conductual y la frecuente coexistencia de anomalías de los aparatos cardíaco y respiratorio, tanto congénitas como adquiridas.¹ El SD comprende una variedad de anomalías inmunológicas en el compartimento humoral y celular.¹⁻³

Corresponden a diversas variantes de los distintos elementos que participan en la respuesta inmunitaria, sobre todo de la específica (linfocitos, inmunoglobulinas), aunque sin la uniformidad que caracteriza a las inmunodeficiencias primarias catalogadas.^{1,2}

El SD se asocia a un déficit primario de la inmunidad, lo que se traduce en una particular prevalencia de enfermedades infecciosas y autoinmunes. Su origen es multifactorial, pero no están bien establecidas sus causas últimas y la responsabilidad de las distintas funciones del sistema inmune en esta deficiencia.¹⁻³

¹ Servicio de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara

² Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP), A.C.

³ Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

⁴ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México

⁵ Servicio de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología,

Ciudad de México

Correspondencia: Dr. Javier Abel Baeza Casillas

Servicio de Infectología Pediátrica. Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Coronel Calderón 777, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco.

Dirección electrónica: javierbel01@yahoo.com.mx; y/o reyes_gu@yahoo.com

Muchas de las enfermedades infecciosas son prevenibles mediante vacunas, al contrario de lo que se había sugerido, su aplicación correcta logra niveles de eficacia y seguridad comparables con las obtenidas en una población general similar. Las personas con SD se han reconocido como grupo de riesgo, por ello es imprescindible que complementen estrictamente las pautas asignadas en los

calendarios de vacunaciones vigentes. Sin embargo, los calendarios oficiales han excluido históricamente, con algunas excepciones, la indicación sistemática de vacunas tan necesarias como las de la varicela, la antineumocócica conjugada y la antigripal, las dos últimas preventivas de infecciones para las que el SD representa por sí mismo una especial "condición de riesgo" de adquisición y evolución desfavorable.¹

Cuadro 1.
Calendario de vacunaciones recomendado en personas con síndrome de Down

Vacunas	Edad en meses						Edad en años			Adultos
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-12	
Hepatitis B	HB	HB	HB	HB						
Difteria, tétanos, tos ferina		DTPA	DTPA	DTPA		DTPA		DTPA/ Tdpa	Tdpa	Td
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI		VPI				
<i>H. influenzae b</i>		Hib	Hib	Hib		Hib				
Neumococo		VNC	VNC	VNC	VNC		VNP23			
Sarampión, rubeola, paratoiditis				SRP			SRP			
Rotavirus		RV (3d) ³								
Influenza				Influenza anual						
Meningococo		MenC			MenC				MenC	
Varicela				Var				Var		
Hepatitis A				HA			HA			
Virus papiloma humano									VPH	

Fuente: elaboración propia a partir del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.⁴⁰

HB: hepatitis B; DTPA: difteria-tétanos-tos ferina acelular; Tdpa: difteria-tétanos-tos ferina de baja antigénica; VPI: poliomiélitis inactivada; Hib: Haemophilus influenzae tipo b; VNC: neumococo conjugada; VNP23: neumococo polisacárida 23-valente; SRP: sarampión-rubeola-paratoiditis; RV: rotavirus; MenC: meningococo serogrupo C; Var: varicela; HA: hepatitis A.

Actualmente las infecciones del tracto respiratorio (ITR) representan la segunda causa de muerte en niños con SD —después de las cardiopatías congénitas— y es la primera en tasas de hospitalización, recaídas y complicaciones.⁴ Asimismo, la trisomía 21 ha sido reconocida como un factor independiente de riesgo de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS).⁵

Otras infecciones, como las gastrointestinales, a menudo cursan con una intensidad especial, recurrencia o cronicidad. Los niños con SD hospitalizados por sepsis sufren un 30% más de mortalidad que los demás en condiciones similares.⁵

Las respuestas inmunógenas a diferentes antígenos vacunales son dispares, probablemente debido a la heterogeneidad de las deficiencias inmunitarias propias del síndrome. La frecuente coexistencia de comorbilidades como obesidad, enfermedad celíaca y diabetes mellitus puede contribuir a la reducción de la efectividad de ciertas vacunas, como la de la hepatitis B. Es necesario que estos cono-

cimientos sustenten las recomendaciones más apropiadas para las personas con SD y que se reflejen en su calendario de vacunaciones.⁶

Estas recomendaciones incluyen:

- **Hepatitis B.** La vacunación sistemática de los lactantes contra esta enfermedad contrarresta la predisposición de los menores con síndrome de Down a padecerla y a su cronicidad. A pesar de que algunos estudios muestran una respuesta adecuada a la vacunación, similar a la de menores sin esta patología, en otros se observa una seroconversión inferior a la habitual. Por ello, entre los exámenes periódicos para los niños con SD se recomienda realizar serología específica para hepatitis B entre los nueve y doce meses, para valorar una posible revacunación en caso de una respuesta humoral insuficiente.⁷⁻⁹

A partir de los conocimientos actuales se deducen algunos conceptos:

- a. La población con SD es particularmente vulnerable frente a la infección por el Vhb, que puede conferirle unos rasgos evolutivos que potencian su cronicidad e infecciosidad; por ello se deben adoptar todas las medidas preventivas posibles para dicha población y para los contactos próximos.^{10,11}
- b. La actual normalización de las condiciones escolares y laborales de las personas con SD han reducido significativamente las facilidades de transmisión del Vhb en el colectivo.¹²
- c. Por este último motivo y debido a la demostrada buena respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B con las estrategias de vacunación universal actualmente implementadas, es posible afirmar que la población con SD no constituye un grupo especial para la vacunación, que debe aplicarse según las dosis y pautas estándares vigentes en la comunidad; generalmente se indican para los primeros meses de vida y sólo contemplan revacunaciones cuando coexisten tratamientos o trastornos patológicos bien especificados, entre los que no se incluye el síndrome de Down.¹³⁻¹⁵
- d. Cuando no se haya podido proceder así, conviene aplicar la vacuna lo más pronto posible antes del inicio de la escolaridad, para beneficiarse de una mejor respuesta inmune, prevenir riesgos de contagio y anticiparse a factores capaces de reducir la inmunogenicidad vacunal, como el sobrepeso o el envejecimiento.¹⁶⁻¹⁸
- e. Si se tiene prevista la asistencia o ingreso en centros para discapacitados intelectuales, cerrados o abiertos, primero se debe asegurar un estado de vacunación correcto. También los monitores o docentes de estas instituciones deben estar inmunizados ante la posibilidad de contactos con enfermos o portadores crónicos del Vhb.¹⁹⁻²²
- **Difteria, tos ferina, tétanos.** La administración de una vacuna contra la tos ferina acelular tricompone en 24 niños no institucionalizados de tres meses a cuatro años de edad indujo altas tasas de seroconversión, equivalentes a las del grupo de referencia.^{23,24} Sin embargo, los media geométrica del título de anticuerpos (gmt) de ige séricos alcanzados frente a Bordetella pertussis, aun siendo elevados, fueron significativamente menores tras la recepción de la segunda ($p < 0.04$) y la tercera dosis ($p < 0.001$) de la serie vacunal.^{25,26} Los autores interpretaron esta observación como una respuesta reducida a las sucesivas dosis de la primo vacunación, sugiriendo la necesidad de una cuarta dosis en los niños con SD para garantizarles una protección suficiente.²⁷
 - **Sarampión, rubeola, parotiditis.** La vacuna triple vírica (srp) indujo tasas de seroconversión del 100% frente al sarampión, parotiditis en 9% y no mostró seroconversión frente a la rubeola, estos hallazgos recomiendan su control ante la posible necesidad de dosis adicionales o revacunación.²⁸
 - **Poliomielitis.** La vacuna antipoliomielítica oral (vpo) induce títulos de anticuerpos específicos equivalentes a los obtenidos en la población general para los poliovirus 2 y 3, pero inferiores para el tipo 1, en individuos institucionalizados seronegativos con SD.²⁹
 - **Neumococo.** *S. pneumoniae* es responsable del 80% de los casos de bacteriemia oculta en menores de 23 meses; de igual manera, continúa siendo el agente etiológico número uno identificado en meningitis comunitaria, hasta en un 85% de los casos.³⁰ La predisposición de los niños con síndrome de Down a padecer infecciones óticas y respiratorias está bien documentada, con un curso a menudo grave o recurrente, así como complicaciones a corto o largo plazo (pleuroneumonía, hipoa-cusia). También se ha destacado el elevado riesgo de muerte de estos niños a consecuencia de sepsis, entre cuyos agentes causales figura el neumococo. Este escenario nos recuerda el interés de que los niños con síndrome de Down menores de cinco años reciban la vacuna neumocócica conjugada trece-valente (vnc-13v). La eficacia de esta vacuna en la población infantil general para la prevención de meningitis e infecciones sistémicas es superior al 95%, sigue alta para las neumonías bacteriémicas y es significativa para la otitis media aguda.³⁰ Hasta ahora, en la literatura médica sólo aparecen dos estudios sobre la vacunación antineumocócica en la población con SD. Dichos estudios se realizaron con la vacuna polisacárida no conjugada en adultos y niños mayores de cinco años. En ambos se demostró un aumento significativo de anticuerpos séricos frente a *S. pneumoniae* con la vacunación, pero con niveles para todos los serotipos vacunales inferiores a los detectados en los controles. Aunque las tasas obtenidas en general fueron algo inferiores a las inducidas en los grupos control, se hallaron dentro de los rangos adecuados para su eficacia protectora.³⁰ De forma paralela, son necesarios estudios sobre la respuesta inmunógena de los niños con SD a las vacunas conjugadas. De ahí la recomendación de vacunación antineumocócica sistemática de estos niños.^{31,32}
 - **Influenza.** Investigaciones recientes han mostrado mecanismos inmunitarios agravantes de la influenza en personas con SD, lo que refuerza la recomendación de su vacunación sistemática a partir de los seis meses de vida, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo.^{33,34} La susceptibilidad de las personas con SD a la infección se manifiesta sobre todo en el tracto respiratorio durante la infancia. En sus primeros cinco años de vida, y especialmente durante el primero, la morbimortalidad que comportan es muy superior a la general. El virus de la influenza es uno de sus habituales agentes causales e importante inductor de complicaciones bacterianas (otitis media aguda, neumonía, entre otras). En la población con SD se han documentado anomalías en la respuesta inmune a los virus gripales.³⁵
 - **Hepatitis A.** Dado que los principales mecanismos transmisores de la hepatitis A son los contactos físicos personales y la ingestión de comidas o bebidas

contaminadas, es lógico que su prevalencia entre discapacitados intelectuales institucionalizados sea elevada, al igual que para la hepatitis B. Aunque el rol que favorece la internación prácticamente ya es inexistente, persisten varios motivos que hacen aconsejable la vacunación contra la hepatitis A de las personas con SD: su potencial susceptibilidad de contraer la enfermedad por su deficiente sistema inmunitario, la necesidad de acudir con frecuencia a centros especializados que pueden facilitar su difusión, y por su predisposición a padecer formas crónicas de hepatitis B, en las que una coinfección con el virus de la hepatitis A puede adquirir una gravedad especial. Por ello deberían beneficiarse sistemáticamente de la vacunación frente a la misma, ya sea por estar contemplada en los calendarios de vacunaciones de las comunidades o por considerarlos un grupo de riesgo.^{36,37}

La vacuna se puede administrar a partir del año de edad. La presentación monovalente se aplica en forma de dos dosis inyectables separadas entre sí por seis a 12 meses. Es una pauta que se ha demostrado eficaz y segura en los niños con SD, en quienes induce tasas de seroconversión del 100%.³⁷

- Otras enfermedades prevenibles por vacunación. No se dispone de estudios sobre las vacunaciones frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), rotavirus, varicela, meningococo y papilomavirus humano en el SD. Algunas de ellas forman parte de todos los calendarios de vacunaciones sistemáticas infantiles, sin que la trisomía 21 represente una excepción. La experiencia muestra que se toleran bien y ni su composición ni las características inmunitarias del síndrome las contraindican, incluso apoyan su recomendación.³⁷ El potencial incremento de gravedad clínica de las infecciones por rotavirus en lactantes con SD hace muy recomendable que reciban la vacuna frente al mismo, financiada ya en algunos países occidentales. Aunque no se haya investigado, es obvio que los lactantes con SD deberían beneficiarse de la vacunación frente a rotavirus, causantes de los más frecuentes y graves casos de gastroenteritis en niños menores de cinco años. Su grado de inmunodeficiencia no la contraindica, aunque sí la coexistencia de malformaciones del tracto digestivo si no están corregidas. En niños con SD las gastroenteritis, agudas y recurrentes, representan la segunda causa de morbilidad de origen infeccioso, sólo después de las infecciones del tracto respiratorio.³⁸⁻⁴⁰

La reciente introducción en el calendario de inmunizaciones sistemáticas de la vacuna contra el virus del papiloma humano, asociado al desarrollo posterior de cáncer de cuello uterino, permitirá que todas las adolescentes con síndrome de Down reciban esta inmunización entre los 11 y 14 años de edad.

- Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH). Ésta es sólo para niñas, aunque se debe informar a los varones sobre la VPH-4. Dos dosis entre los 11 y los 12 años. Pautas de vacunación según el pre-

parado vacunal: la vacuna tetravalente con pauta de dos dosis (cero y seis meses) para niñas entre nueve y 13 años; pauta de tres dosis (cero, dos y seis meses) de los 14 años o más; la bivalente con pauta de dos dosis (cero y seis meses) para niñas entre nueve y 14 años; y pauta de tres dosis (cero, uno y seis meses) para 15 años o más.⁴¹

Respecto de la vacuna frente al meningococo B, la flexibilización de las actuales recomendaciones oficiales y una posible cofinanciación posibilitarían la prevención de la enfermedad meningocócica B, no por infrecuente menos grave. Se sugieren cuatro dosis: las tres primeras a los 2.5-3 meses, 4.5-5 y 6-7 meses, con un refuerzo entre los 13-15 meses de edad para minimizar su posible reactividad y la coadministración con MenC.

- Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC). Tres dosis de vacuna conjugada monovalente (esquema 1 o 2 + 1 + 1): una dosis a los cuatro meses de edad, otra a los 12 meses de edad y una dosis final a los 11-12 años.⁴²
- Bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS). Las formas más graves de bronquiolitis por VRS se desarrollan en lactantes con factores de riesgo, entre ellos una edad menor de tres meses, la presencia de cardiopatías congénitas o neumopatías crónicas y el antecedente de una edad gestacional inferior a 34 semanas. Actualmente se está proponiendo incluir el síndrome de Down entre los factores independientes de riesgo para la enfermedad, por lo cual los neonatos y lactantes trisómicos deberían considerarse sin más como un grupo tributario de inmunización pasiva mediante anticuerpos monoclonales (palivizumab). En un futuro, el uso de vacunas anti-VRS permitirá la implementación de estrategias preventivas con una mejor relación costo-efectividad que la disponible actualmente.^{43,44}

Conclusiones

Las disfunciones inmunitarias de los niños con SD, asociadas a sus defectos estructurales, les condicionan una morbimortalidad significativamente superior a la habitual, sobre todo por infecciones respiratorias durante los primeros cinco años de vida. La conceptualización del síndrome como una "condición de riesgo" para enfermedades inmunoprevenibles requiere asegurarles el acceso a un calendario de vacunaciones que abarque la indicación sistemática de vacunas consideradas de uso selectivo para la población infantil general.

Es importante tomar en cuenta la confirmación de respuesta sérica a la vacunación para Vhb, indicación de una dosis de VNP 23 a partir de los dos años de edad, inmunización sistemática con VNC 13 del lactante, dosis adicional de vacuna contra la tos ferina ante exposición, administración precautoria de inmunoglobulina hiperinmune antitetánica junto a una dosis vacunal de refuerzo en caso de contaminación de una herida (se evita tétanos incompleto). Los datos disponibles muestran que en las personas con síndrome de Down las vacunas inducen respuestas inmunes satisfactorias, pero

algunas son significativamente inferiores a las habituales. En la población con SD existe la necesidad de más estudios para las indicaciones de las vacunas sistemáticas, pero teniendo presente la necesidad de recepción de vacunas de indicación selectiva demandadas por las peculiaridades inmunológicas e incluso morfológicas del síndrome. Es importante asegurar

el estricto cumplimiento de las pautas vacunales propias de cada preparado para asegurar su inmunogenicidad, y deberá plantearse su inclusión en programas de exámenes serológicos posvacunales ante la posible necesidad de revacunaciones o dosis adicionales.

Referencia

- Mateos, A.M., "Inmunidad en el síndrome de Down", en Corretger, J.M., Serés, A., Casaldàliga, J. y Trias, K. (eds.), *Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales*, Barcelona, Masson, 2005, pp. 109-117.
- Nespoli, L., Burgio, G.R., Ugazio, A.G. y Maccario, R., "Immunological features of Down's syndrome: a review", *J Intel Disabil Res*, 1993, 37: 543-551.
- De Hingh, Y.C.M., Van der Vossen P.W., Gemen, E.A. et al., "Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome", *J Pediatr*, 2005, 147: 744-747.
- Wats, R. y Vyas H., "An overview of the respiratory problems in children with Down's syndrome", *Arch Dis Child*, 2013, 98: 812-817.
- Bloemers, B.L., Van Furth, A.M., Weijerman, M.E. et al., "Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective birth-cohort study", *Pediatrics*, 2017, 120: 1076-1081.
- Corretger, R.J., "Vacunaciones y calendario de vacunaciones en el síndrome de Down", *Vacunas*, 2012, 13: 112-117.
- Breuer, B., Friedman, S.M., Millner, E.S. et al., Transmission of hepatitis B virus to classroom contacts of mentally retarded carriers", *JAMA*, 1985, 254: 3190-3195.
- García, B.M., Legarda, J.J., Cortés, A. et al., "Los deficientes mentales y la infección por el virus de la hepatitis B. Prevalencia en nuestro medio", *Med Clin (Barcelona)*, 1989, 93: 10-13.
- Nisihara, R., De Bem, R.S., Negreiros, P.H., Utiyama, S.R., Oliveira, N.P. y Amarante, H., "Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil", *Child Care Health Dev*, 2014, 40: 607-609.
- Aristegui-Fernández, J., Cisterna-Cáncer, R., Muñoz-Saltau, J. et al., "Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en instituciones de deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya", *Med Clin (Barcelona)*, 1989, 92: 323-327.
- Rua, A.M.J., Ramírez, M.V., Onaindia, E.M.T. et al., "Predisposición del síndrome de Down a la infección crónica por el virus B de la hepatitis", *An Esp Pediatr*, 1993, 38: 529-531.
- Di Ciommo, V., Ferrario, F., Rossi de Gasperi, M., et al., "Epidemiology of hepatitis B virus in non institutionalized children and adolescents affected by handicap", *J Intel Disabil Res*, 1993, 37: 295-299.
- Wahl, M., Hermodason, S. e Iwarson, S., "Immune response to hepatitis B vaccine in the mentally retarded", *J Infect*, 1983, 7 (Suppl 1): s47-s51.
- García, O., Bruguera, M., Mayor, J.M. et al., "Hepatitis B en una institución abierta para retrasados mentales. Efecto inmunogénico de una vacuna recombinante antihepatitis B", *Enf Inf Microbiol Clin*, 1990, 8: 148-152.
- Krugman, S., "Hepatitis B carriers in the classroom" (Editorial), *JAMA*, 1985, 254: 3218-3219.
- Avanzini, M.A., Monafó, V., De Amici, M. et al., "Humoral immunodeficiencies in Down syndrome: serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine" (Carta al Editor), *Am J Med Genet*, 1990, Suppl 7: 231-233.
- Piccione, M., De Curtis, M., La Vecchia, M.L. et al., "Hepatitis B and C infection in children with Down syndrome", *Eur J Pediatr* 1997, 156: 420-421.
- Ward, R., Borchert, P., Wright, A. y Kline, E., "Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings", *The Lancet*, 1972, 2: 726-727.
- Troisi, C.L., Heiberg, D.A. y Blaine Hollinger, F., "Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down syndrome. A basis for immunization guidelines", *JAMA*, 1985, 254: 3196-3199.
- Cobo-Soriano, J., Gil-Miguel, A., Rey-Calero, J. et al., "Inmunogenicidad de la vacuna contra el Vhb en deficientes mentales", *At Primaria*, 1991, 8: 536-541.
- Vajro, P., Letrera, P., Fontanella, A. et al., "Vaccination against hepatitis B in preschool children with Down's syndrome", *J Intel Disabil Res*, 1992, 36: 77-81.
- Avanzini, M.A., Söderström, T., Wahl, M. et al., "IgG subclass deficiency in patients with Down's syndrome and aberrant hepatitis B vaccine response", *Scand J Immunol*, 1988, 28: 465-470. SD 2008, *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down* 23, 12 (2): 18-24.
- Corretger, J.M. y Baraibar, R., "Vacunaciones en niños con enfermedades crónicas", en Aristegui, J. (ed.), *Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica*, Bilbao, Ciclo, 2004, pp. 880-882.
- Hawkes, R.A., Boughton, C.R. y Shroeter, D.R., "The antibody response of institutionalized Down's syndrome to seven microbial antigens", *Clin Exp Immunol*, 1978, 31: 298-304.
- LiVoli, S., Mattina, T., Mauro, L. et al., "Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome", *Childs Nerv Syst*, 1996, 12: 100-102.
- Hawkes, R.A., Philbrook, S.C. y Boughton, C.R., "The response of institutionalized Down's syndrome subjects to enterovirus infections", *J Hyg Camb*, 1980, 84: 433-441.
- Hawkes, R.A. y Philbrook, S.C., "The response of institutionalized Down's syndrome subjects to enterovirus infections", *J Hyg*, 1980, 84: 433-441.
- LiVoli, S., Mattina, T., Mauro, L. et al., "Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome", *Childs Nerv Syst*, 1996, 12: 100-102.
- Griffiths, A.W. y Sylvester, P.E., "Mongols and nonmongols compared in their response to active tetanus immunization", *J Ment Def Res*, 1867, 11: 263-266.
- Nurmi, T., Leinonen, M., Haiva, V.M. et al., "Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with

- trisomy-21 (Down's syndrome)", *Clin Expo Immunol*, 1982, 48: 485-490.
31. Costa-Carvalho, B.T., Martinez, R.M.A., Dias, A.T.N. *et al.*, "Antibody response to pneumococcal capsular vaccine in Down syndrome patients", *Braz J Med Res*, 2006, 39: 1587-1592.
 32. Jiménez, P. y Serviá, M., "Análisis descriptivo de las meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital terciario", *Neurol Arg*, 2012, 4 (1): 6-10.
 33. Black, S., Nicolay, U., Vesikari, T., Knuf, M., Del Giudice, G., Della Cioppa, G. *et al.*, "Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children", *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30: 1081-1085.
 34. Gordon, M.G. y Sinha, S.K., "Antibody responses to influenza vaccine in patients with Down's syndrome", *Am J Ment Def*, 1971, 75: 391-399.
 35. Pérez, P.R., Fernández, R., García, S.C., Franco, M.F., Aburto, O., López, G.H. *et al.*, "Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients", *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 1312-1314.
 36. Ferreira, C.T., Leite, J.C., Taniguchi, A. *et al.*, "Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome", *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39: 337-340.
 37. CDC, "Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)", *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55 (RR-7): 1-23.
 38. Joshi, A.Y., Abraham, R.S., Synder, R.S. y Boyce, T.G., "Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency?", *Vaccine*, 2011, 29: 5040-5046.
 39. Costa, C.B.T., Martínez, M.A., Dias, A.T.N., Kubo, C.A., Barrios-Nunes, P., Leiva, L. *et al.*, "Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients", *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39: 1587-1592.
 40. Corretger, R.J.M. *et al.*, "Vacunaciones en el niño con síndrome de Down", *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2014, 16: 159-167.
 41. CDC, "HPV vaccine information for young women". Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.html>.
 42. CDC, "Recommends meningococcal vaccines for pre-teens, teens, and certain other people". Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningococcal/vaccine-info-sp.html>.
 43. Paes, B., Mitchell, I., Yi, H., Yi, B. y Lanctot, L.K., "Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with paivizumab", *Pediatr Infect Dis*, 2014, 33: e29-33.
 44. Figueras, A. *et al.*, "Virus respiratorio sincitial y síndrome Down", *Rev Med In Síndrome Down*, 2011, 15: 33.