

# Original

## Enfermedades susceptibles de vacunación y síndrome de Down

Josep Ma Corretger Rauet

*Director Médico del Centre Mèdic Down (CMD) de la FCSD. Consell Asesor de vacunacions de la Generalitat de Catalunya. Asociación Española de Vacunología.*

**Correspondencia:** jmcorretger@teleline.es

Artículo recibido: 26.06.08

### Resumen

Las personas con síndrome de Down (SD), en especial durante su infancia, presentan una particular predisposición a padecer infecciones, debido sobre todo a la asociación del síndrome con una inmunodeficiencia primaria multifactorial. Un buen número de estas enfermedades son susceptibles de vacunación. Los estudios sobre vacunaciones en el SD son escasos y no incluyen los preparados inmunizantes más recientes. A falta de que se corrijan estas insuficiencias, los conocimientos actuales permiten sostener que las vacunas actualmente disponibles son seguras e inmunógenas en la población Down, aunque posibles respuestas algo inferiores a las habituales obligan al estricto cumplimiento de las pautas vacunales establecidas para asegurar su efectividad.

**Palabras clave.** Síndrome de Down. Inmunización activa. Vacunaciones. Inmunización pasiva.

### *Immunizable diseases and Down syndrome*

### Abstract

People with Down syndrome (DS) are especially infection-prone, particularly during childhood. The main reason is an association of DS with multifactorial primary immune deficiency. Many of these conditions are immunizable, but studies of vaccination and DS are few and do not include recent formulations. While awaiting remediation of this gap, the present state of knowledge is that available vaccines are safe and effective for people with DS, though the possibility that response may be lower than average means that strict

compliance with immunization schedules is required to ensure effectiveness.

**Keywords:** Down syndrome. Active immunization. Vaccination. Passive immunization.

### Introducción

El síndrome de Down (SD) se asocia a un déficit primario de la inmunidad, lo que se traduce en una particular prevalencia de enfermedades infecciosas y autoinmunes (1). 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 (2, 3). La posibilidad de que condicione la respuesta a las vacunas preventivas en las personas con SD ha sido objeto de discusión. Pero, excepto para la vacuna de la hepatitis B, los estudios en este campo son escasos y los resultados obtenidos a veces contradictorios. De ellos puede deducirse, en líneas generales y pese a algunas respuestas algo inciertas a los antígenos vacunales, que las indicaciones, aplicaciones y seguridad de las vacunas son superponibles a las determinadas en la población general. No obstante, las particularidades del síndrome justifican recordar el impacto de las enfermedades prevenibles mediante vacunaciones en las personas que lo presentan y actualizar las recomendaciones vacunales para las mismas.

### Hepatitis B

Durante el último tercio del siglo XX, un buen

número de estudios y comunicaciones, varios de ellos españoles, alertaron sobre la elevada prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) entre los deficientes mentales, sobre todo en las personas con síndrome de Down. Mostraron asimismo que un alto porcentaje de los mismos eran portadores crónicos del virus (HBsAg + / HBeAg +) (4-9). La gran mayoría de los pacientes eran internos o residentes en instituciones cerradas. En estas condiciones, se documentaron seroprevalencias de infección oscilantes entre el 30% y el 90% y los infectados convertidos en portadores crónicos podían superar el 20-30% (5, 7, 10, 11). Son unos porcentajes significativamente superiores a los observados entre los restantes internos (un máximo del 25% de seropositivos y alrededor del 4% de portadores), a su vez mucho más elevados que entre la población general (<2% de portadores en España) (5). Estos hallazgos merecieron una especial atención, convirtiendo a la infección por el VHB en la enfermedad inmunoprevenible más estudiada en el SD, lo que permitió evaluar los condicionamientos biológicos y epidemiológicos favorecedores de su incidencia y evolución, contribuyendo a la adopción de medidas preventivas.

Distintos factores pueden estar involucrados en la presunta vulnerabilidad de las personas con SD frente al VHB, de posible confluencia.

*a) Respuesta inmunitaria deficiente ante la infección viral.* Implicaría en primer lugar una baja respuesta humoral específica frente al HBsAg (1,2), especialmente una insuficiente acción protectora de algunas subclases de IgG, sobre todo de la IgG1 (12). Una defectuosa inmunidad celular, en particular una deficiente función de los linfocitos T y de las células NK, dificultaría la eliminación del virus infectante, convirtiendo a muchos pacientes en portadores crónicos (2, 10).

*b) Exposición persistente a enfermos o portadores.* Los contactos prolongados entre residentes o asistentes a instituciones cerradas para discapacitados intelectuales han sido clásicamente considerados grandes responsables de la transmisión del VHB: el riesgo de adquisición sería directamente proporcional a la dimensión del centro y a la prolongación de la estancia e inversamente a la edad del ingreso (4, 5, 10). Sin embargo, algunos estudios han detectado prevalencias similares entre los asistentes a instituciones en régimen abierto (8, 10); y por el contrario, los niños Down que durante su primera infancia permanecen en sus domicilios y acuden a centros de enseñanza normales o de

atención temprana, presentan prevalencias de la infección equivalentes a las del resto de niños en estas mismas condiciones, inferiores al 5% (8, 11, 13). Estos datos inclinan a relegar a un plano más secundario el papel del propio síndrome en la patogenia de la enfermedad. El inicio de la escolaridad representa un momento de riesgo de adquirirla (7); el cual, por otra parte es compartido, aunque a menor escala, por el resto de la población infantil.

*c) Particularidades conductuales y somáticas del SD.* Quizás accesoriamente, pueden contribuir a la extensión del problema. En este sentido se ha destacado la tendencia a las manifestaciones afectivas de las personas con SD y a la protrusión de la lengua, sobre todo entre niños y adolescentes, que favorecería la diseminación horizontal de VHB presentes en las secreciones salivales de los infectados (5, 7, 14).

### ***Repercusiones de la infección por el VHB y el síndrome de Down.***

Las más graves complicaciones de la hepatitis B son tardías y afectan al propio órgano diana de la infección. Comprenden sobre todo la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular. No se encuentran referencias sobre ellas en las personas con SD, quizá porque su habitual menor esperanza de vida ha impedido hasta ahora comparaciones con la población general.

Una fase de replicación viral particularmente activa y la elevada proporción de portadores crónicos detectada entre los enfermos con el síndrome de Down son factores que potencian y prolongan la transmisión del virus causal, lo que facilita el contagio de discípulos, cuidadores o profesores (4, 5, 8, 9). Es un hecho que se constató en los Estados Unidos en 1975, cuando se legisló la incorporación a centros escolares públicos abiertos de los deficientes mentales hasta entonces institucionalizados. (4).

### ***Vacunación contra la hepatitis B y el síndrome de Down***

El progresivo descenso de la internación o asistencia de la población con SD a establecimientos cerrados o de educación especial ha sido decisivo para limitar el riesgo de hepatitis B en este colectivo. Pero sigue persistiendo su predisposición a la enfermedad, sus peculiaridades evolutivas y la necesidad para algunos de sus miembros de acudir a

centros educativos o talleres especiales, lo que continúa presuponiendo riesgos personales y comunitarios que sólo pueden ser contrarrestados mediante la inmunización activa.

A pesar de las deficientes respuestas inmunitarias comentadas, la eficacia de la vacuna de la hepatitis B en las personas con SD es globalmente satisfactoria. Induce tasas de seroconversión del 73% a más del 90%, prácticamente superponibles a las del resto de la población (6, 15-17). Como en ésta, pero de modo más acusado, obtiene tasas de anticuerpos protectores inversamente correlacionados con la edad. Antes de los 20-30 años, y sobre todo antes de los 14, el número de respondedores es significativamente mayor que en los de más edad (10, 15, 16), alcanzando el 100% en preescolares (18, 19); mientras que hasta un 25% de adultos institucionalizados pueden no responder a la vacunación (9). Se ha demostrado que la respuesta específica de subclases de IgG a la vacunación se halla reducida en los adultos con SD (20), lo que redundaría en una menor eficacia vacunal. La vacunación permite obtener siempre títulos medios geométricos (TMG) protectores de anticuerpos AntiHBs, que se mantienen a pesar de que pueden sufrir una declinación algo más acelerada de lo habitual (9, 16-19). Como en cualquier caso, su incorrecta administración, por ejemplo su inyección en glúteo, o la presencia de obesidad, frecuente en las personas con SD, puede propiciar algunos fallos de la inmunización (6, 15). En estos supuestos, como en cualquier otro que exija asegurar la eficacia de la inmunización, es aconsejable un estudio serológico posterior, para comprobar la obtención de títulos séricos considerados protectores ( $\geq 10$  mUI/mL).

### ***Hepatitis B y el síndrome de Down: conclusiones***

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 debe adoptar en ella todas las medidas preventivas posibles, para sí misma y para los contactos próximos.

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.

c) Por este último motivo, dadas la demostrada y buena respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B las estrategias de vacunación universal actual-

mente implementadas, puede afirmarse que la población con SD no constituye un grupo especial para la vacunación (15, 19), 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 SD.

d) Cuando no se haya podido proceder así, conviene aplicar la vacuna lo más pronto posible, siempre que se pueda antes del inicio de la escolaridad, para beneficiarse de una superior respuesta inmune, prevenir riesgos de contagio y anticiparse a factores capaces de reducir la inmunogenicidad vacunal, como el sobrepeso o el envejecimiento (6, 7, 10, 21).

e) Si se tiene previsto la asistencia o ingreso en centros para discapacitados intelectuales, cerrados o abiertos, debe asegurarse antes un correcto estado vacunal. Los monitores o docentes de estas instituciones deben asimismo estar inmunizados, ante la posibilidad de contactos con enfermos o portadores crónicos del VHB.

### **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 favorecedor de la internación es ya prácticamente inexistente, persisten varios motivos que hacen aconsejable la vacunación contra la hepatitis A de las personas con SD: su potencial susceptibilidad a 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 especial gravedad (22). Por ello deberían beneficiarse sistemáticamente de la vacunación frente a la misma, sea por estar contemplada en los calendarios de vacunaciones de las comunidades o por considerarlos un grupo de riesgo. En el Estado Español, sólo Ceuta y Melilla la indican para todos los niños durante el segundo año de vida, y en Cataluña se indica para los adolescentes, siguiendo estrategias derivadas de sus particulares características epidemiológicas.

La vacuna puede administrarse a partir del año de edad. La presentación monovalente se aplica en forma de 2 dosis inyectables separadas entre sí por 6-12 meses. Es una pauta que se ha demostrado eficaz y segura en los niños con SD, en los que induce tasas de seroconversión del 100% (23). Si se usa el preparado combinado hepatitis B+hepatitis A, se administra en 3 dosis, a los 0, 1 y 6 meses de su inicio.

### Enfermedad neumocócica

La morbimortalidad por infecciones neumocócicas se cuenta entre las más elevadas a nivel mundial, sobre todo entre niños menores de 5 años y ancianos. Todas las comunidades españolas incluyen en sus calendarios de vacunaciones la administración sistemática de la vacuna antineumocócica de polisacáridos a las personas mayores de 60 o 65 años, independientemente de otros posibles factores de riesgo, aparte la edad.

En pediatría, el *Streptococcus pneumoniae* es el primer responsable etiológico de la otitis media aguda (OMA), causa principal de infecciones respiratorias agudas y segundo agente causal en España de enfermedades invasivas y meningitis, sólo superado por el meningococo. La predisposición de los niños con SD a padecer infecciones óticas y respiratorias está bien documentada, con un curso a menudo grave o recurrente y fuente de no raras complicaciones a corto o largo plazo (pleuroneumonía, hipoacusia...). Se ha destacado también el elevado riesgo de muerte de estos niños a consecuencia de sepsis, entre cuyos agentes causales figura el neumococo (24). Estudios nacionales en curso están valorando el SD como factor de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. Este escenario evoca el interés de que los niños con SD menores de 5 años reciban la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7v), no contemplado en el calendario oficial del Sistema Nacional de Salud Español. 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 OMA.

Hasta el momento, sólo aparecen en la literatura médica 2 estudios sobre la vacunación antineumocócica en la población con SD (25,26). Los dos se realizaron con la vacuna polisacárida no conjugada en adultos y niños mayores de 5 años. Ambos demostraron un aumento significativo de anticuerpos séricos frente a *S. pneumoniae* con la vacunación,

a partir en niños de niveles prevacunales para todos los serotipos vacunales muy inferiores a los detectados en los controles. Aunque las tasas obtenidas fueron en general algo inferiores a las inducidas en los grupos control, se hallaron dentro de los rangos adecuados para su eficacia protectora. Estos hechos apoyan la necesidad de indicar la VNC-7v a los niños con SD menores de 60 meses, por pertenecer a un grupo de riesgo, como se les considera en Cataluña y otras comunidades, o a través de su integración en el calendario oficial de la comunidad, como sucede actualmente en la de Madrid. Paralelamente, serían de desear estudios sobre la respuesta inmunógena de los niños con SD a las vacunas conjugadas, incluyendo los nuevos preparados con mayor carga antigénica de próxima comercialización.

### Infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y meningococo C (MenC)

La administración masiva de las vacunas frente al Hib a los menores de 5 años (1994) y al MenC a niños y jóvenes (2001-2002), ha permitido la práctica eliminación de estas infecciones en España gracias a sus efectos directos e indirectos. Puede esperarse sólo la aparición de algún caso esporádico en alguna bolsa de susceptibles generalmente marginales o por un infrecuente fallo vacunal. Cabe recordar aquí que un fallo de la vacunación anti-Hib puede deberse a un déficit de IgG2, responsable de la protección frente a microorganismos encapsulados, que se considera algo más frecuente en los niños con SD que en los restantes.

### Gripe

La susceptibilidad de las personas con SD a la infección se manifiesta sobre todo en el tracto respiratorio durante la infancia. En sus primeros 5 años de vida, y especialmente durante el primero, la morbimortalidad que comportan es muy superior a la general. El virus de la gripe es uno de sus habituales agentes causales e importante inductor de complicaciones bacterianas (OMA, neumonía...). En la población con SD se han documentado anomalías a la respuesta inmune a los virus gripales (27).

Los escasos trabajos que han estudiado la inmunogenicidad de las vacunas antigripales inactivadas en las personas con SD han mostrado resultados divergentes. Se ha documentado una



deficiente respuesta proliferativa de los linfocitos T y de la inmunidad humoral *in vitro* (27). Otros estudios comprobaron que la respuesta humoral a la vacunación no difiere significativamente de la observada en los grupos control para la mayoría de antígenos gripales circulantes (28, 29).

La vacunación antigripal anual se indica para las personas pertenecientes a grupos de riesgo: ancianos, trabajadores sociales, pacientes afectos de trastornos crónicos (cardiovasculares, broncopulmonares, renales, metabólicos) (22), no infrecuentes en el SD. Los conocimientos actuales abogan por la inclusión de la población con SD entre estos grupos, independientemente de la posible coexistencia de otros factores predisponentes. En especial a los niños entre 6 meses y 5 años de vida, franja de edad ya objeto de vacunación sistemática en diversos países occidentales.

### **Difteria, tétanos, tos ferina**

La respuesta inmune humoral a los toxoides diftérico y tetánico se ha demostrado equivalente en el SD respecto a la de la población sin SD (29, 30); a pesar de que se han documentado respuestas deficientes (*in vitro*) de los linfocitos T y de la IgG específica frente al antígeno tetánico (27). La administración de la vacuna antipertusis acelular en niños con SD induce niveles suficientes de anticuerpos protectores, aunque los TMG de IgG para *B. pertussis* se han mostrado inferiores a los detectados en los controles (31).

### **“Enfermedades infantiles”: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, poliomielitis**

No son enfermedades exclusivas de la infancia, pero por su pronunciada predilección por esta etapa vital se les incluyó antaño bajo este concepto. No existen estudios sobre recientes vacunas (varicela, polio parenteral potenciada) en el SD. Los dedicados a las demás incluidas en este apartado son antiguos y en general están realizados en instituciones para discapacitados, cuyas condiciones epidemiológicas no son comparables a las habituales. Estos trabajos evidenciaron una proporción de seroconversiones generadas por las vacunas del sarampión, rubéola y parotiditis similares a las halladas en los controles, pero con una respuesta humoral inferior para las del sarampión y de la rubéola (32). Con la vacuna oral de la polio se obtuvieron títulos de anticuerpos equivalentes a

los de la población general para los tipos 2 y 3, pero inferiores para el tipo 1 (32).

### **Otras enfermedades susceptibles de vacunación**

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 5 años. Su grado de inmunodeficiencia no la contraindica, aunque sí la coexistencia de malformaciones del tracto digestivo no corregidas. Las gastroenteritis, agudas y recurrentes, representan en niños con SD la segunda causa de morbilidad de causa infecciosa, tras las respiratorias.

La reciente introducción en el calendario de inmunizaciones sistemáticas de la vacuna contra el virus del papiloma humano, causa necesaria para un posible desarrollo posterior de un cáncer de cuello uterino, permitirá que todas las adolescentes con SD reciban esta inmunización entre los 11 y 14 años de edad.

### **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 3 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 SD 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) (33). En un futuro, el uso de vacunas anti-VRS permitirá la implementación de estrategias preventivas con una mejor relación coste / efectividad que la actualmente disponible.

### **Conclusiones**

Los estudios sobre inmunogenicidad de las vacunas en las personas con SD son escasos y prácticamente ausentes para los preparados más recientes. Los datos disponibles muestran que inducen en ellas respuestas inmunes satisfactorias, pero algunas significativamente inferiores a las habituales. De estos hechos y de las propias caracte-

rísticas del síndrome pueden inferirse algunas reflexiones acerca de las vacunaciones en la población con SD:

- la necesidad de más estudios en la misma;
- su inclusión entre la población general 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;
- la importancia de asegurar el estricto cumplimiento de las pautas vacunales propias de cada preparado, para asegurar su inmunogenicidad;
- la inclusión en sus programas de salud de exámenes serológicos posvacunales, ante la posible necesidad de revacunaciones o dosis adicionales.

## Bibliografía

1. Martín-Mateos A. Inmunidad en el síndrome de Down. En Corretger JM, Serés A, Casaldàliga J, Trias K (Eds): Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona, Masson 2005; p. 109-17.
2. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. Immunological features of Down's syndrome: a review. *J Intel Disabil Res* 1993; 37: 543-51.
3. De Hingh YCM, van der Vossen PW, Gemen EFA et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down Syndrome. *J Pediatr* 2005; 147: 744-7.
4. Breuer B, Friedman SM, Millner ES et al. Transmission of Hepatitis B virus to classroom contacts of mentally retarded carriers. *JAMA* 1985; 254: 3190-5.
5. García Bengoechea M, Legarda JJ, 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: 10-3.
6. Arístegui-Fernández J, Cisterna-Cáncer R, Muñiz-Saitua 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: 323-7.
7. Rua-Armesto MJ, Ramírez-Marín V, Onaindia-Ercoreca MT et al. Predisposición del síndrome de Down a la infección crónica por el virus B de la hepatitis. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 529-31.
8. 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: 295-9.
9. Wahl M, Hermodason S, Iwarson S. Immune response to hepatitis B vaccine in the mentally retarded. *J Infect* 1983; 7 (Suppl 1): S47-S51.
10. García O, Bruguera M, Mayor JM 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: 148-52.
11. Krugman S. Hepatitis B carriers in the classroom (Editorial). *JAMA* 1985; 254: 3218-9.
12. Avanzini MA, Monafo V, De Amici M et al. Humoral immunodeficiencies in Down Syndrome: Serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 1990; Suppl 7: 231-3.
13. Piccione M, De Curtis M, La Vecchia ML et al. Hepatitis B and C infection in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 420-1.
14. Ward R, Borchert P, Wright A, Kline E. Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings. *Lancet* 1972; 2: 726-7.
15. Troisi CL, Heiberg DA, Blaine Hollinger F. Normal immune response to Hepatitis B vaccine in patients with Down Syndrome. A basis for immunization guidelines. *JAMA* 1985; 254: 3196-9.
16. 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: 536-41.
17. Van Damme P, Vranckx R, Meheus A. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in institutionalized patients with Down's syndrome. *Vaccine* 1990 (Suppl.): 8: S53-S55.
18. García-Bengoechea M, Cortés E, Cabriada J et al. Respuesta a la vacuna DNA recombinada antihepatitis B en los deficientes mentales con síndrome de Down. Estudio controlado. *Med Clin (Barcelona)* 1990; 94: 528-30.
19. 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.
20. Avanzini MA, 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: 465-70.

21. Green J. Hepatitis B and Down's syndrome. *BMJ* 1988; 297: 1336.
22. Corretger JM, Baraibar R. Vacunaciones en niños con enfermedades crónicas. En Arístegui J (Ed.): Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao, Ciclo 2004; pp. 880-2.
23. Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A et al. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 337-40.
24. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr* 2005; 147: 748-52.
25. Nurmi T, Leinonen M, Haiva VM et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 485-90.
26. Costa-Carvalho BT, Martinez RMA, Dias ATN et al. Antibody response to pneumococcal capsular vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Res* 2006; 39: 1587-92.
27. Philip R, Berger AC, McManus NH et al. Abnormalities of the in vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alterations in lymphocyte subsets in Down syndrome (trisomy 21). *J Immunol* 1986; 136: 1661-7.
28. Gordon MG, Sinha SK. Antibody responses to influenza vaccine in patients with Down's syndrome. *Am J Ment Def* 1971; 75: 391-9.
29. Hawkes RA, Boughton CR, Shroeter DR. The antibody response of institutionalized Down's syndrome to seven microbial antigens. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 298-304.
30. Griffiths AW, Sylvester PE. Mongols and non-mongols compared in their response to active tetanus immunisation. *J Ment Def Res* 1967; 11: 263-6.
31. LiVolti 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: 100-2.
32. Hawkes RA, Philbrook SC. The response of institutionalized Down's syndrome subjects to enterovirus infections. *J Hyg* 1980; 84: 433-41.
33. Bloemers BLP, van Furth M, Weijerman ME et al. Down Syndrome: A novel risk factor for Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis – A prospective Birth-Cohort study. *Pediatrics* 2007; 120: 1076-81.

#### FUNDACIÓ CATALANA SÍNDROME DE DOWN

C/ Comte Borrell, 201 - 08029 BARCELONA

Deseo recibir cuatrimestralmente y de forma gratuita la revista **SD-DS. REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN**. Remítanla, por favor, a la siguiente dirección:

☐ CATALÁN    ☐ ESPAÑOL

Nombre: .....

Domicilio: .....

C. Postal: ..... Población: .....

☐ Deseo, para colaborar con la FCSD, a partir del próximo número, recibir la revista por correo electrónico.

E-mail: .....

Profesión:

Firma:

Especialidad:

Fecha:

Nota: Fotocopiar esta parte y enviarla por fax (932 157 699) o por correo ordinario a la FCSD. Gracias.

«**Política de confidencialidad:** En cumplimiento de aquello que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos están incluidos en un fichero automatizado titularidad de la Fundació Catalana Síndrome de Down. Sus datos serán tratados, garantizando siempre la confidencialidad de los mismos con la única y exclusiva finalidad de enviarle información sobre las actividades que realiza la Fundación, con finalidad divulgativa e informativa, y le garantizamos que en ningún caso se produce una cesión a terceros de los mismos. Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, enviándonos comunicación por escrito a la Fundació Catalana Síndrome de Down, C/ Comte Borrell, 201-203, Entl. 08029 Barcelona.»