

4. OTROS GRUPOS DE RIESGO

Aurora Limia Sánchez y Silvia Rivera Ariza

Síndrome de Down: Josep María Corretger Rauet, Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López.

Mujeres con tratamiento escisional de cérvix: Jaime Jesús Pérez Martín

4.1. Implante coclear

El **implante coclear** es una tecnología que ha revolucionado el mundo de la deficiencia auditiva profunda neurosensorial que supone actualmente una ayuda tecnológica imprescindible para el tratamiento de determinado tipo de sorderas. El primer dispositivo se colocó en febrero de 1957 y en España en 1985. Actualmente, en España se estima que viven unas 13.500 personas con implantes cocleares¹.

Las personas receptoras de implante coclear o aquellas candidatas a recibirlo poseen un alto riesgo de ENI, por lo que deben recibir vacunación secuencial frente a neumococo (VNC+VNP23). El número de dosis de vacuna conjugada depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 5 años después². En estas personas se recomienda, además, la vacuna frente a la gripe con carácter anual³ (tabla 26).

Por no considerarse de alto riesgo y por la situación epidemiológica actual, estas personas no son candidatas a recibir las vacunas frente a *N. meningitidis* ni frente a *H. influenzae* tipo b. Por otra parte, las infecciones causadas por *Haemophilus* en personas con implante coclear suelen estar causadas por *H. influenzae* no tipificados^{4,5,6}.

4.2. Fístula de líquido cefalorraquídeo

La **fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR)** es relativamente frecuente en personas con fractura de base de cráneo⁷. Se define fístula a la salida anormal hacia el exterior de LCR, siendo producido en general por un desgarro de aracnoides y duramadre, permitiendo una comunicación del espacio subaracnoideo con el exterior. De esta manera, se produce una solución de continuidad entre la barrera ósea y las meninges (brecha osteomeníngea), generando una comunicación entre el endocráneo y el exocráneo. Dicha comunicación se da principalmente hacia las cavidades relacionadas con la base de cráneo: senos frontal y esfenoidal, celdillas etmoidales, trompa de Eustaquio y celdillas mastoideas^{8,9,10,11}. Si bien no es muy frecuente, la brecha osteomeníngea puede generarse de forma “espontánea” (por debilidad congénita de las barreras anatómicas), lo que permite clasificar las fístulas en traumáticas y espontáneas¹². Las fístulas traumáticas pueden ser secundarias a traumatismos o procedimientos quirúrgicos (iatrogénicas).

Las personas con fístula de LCR presentan alto riesgo de ENI, por lo que deben recibir la pauta combinada con una dosis de vacuna VNC seguida de una dosis de VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ambas dosis². Además, tiene un mayor riesgo de complicaciones tras padecer gripe^{3,13} (tabla 26).

4.3. Tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o anticoagulantes

La utilización de un medicamento debe estar sustentado en un balance beneficio/riesgo, puesto que ningún tratamiento está libre de efectos secundarios, incluyendo también el ácido acetilsalicílico. Aunque la sugerencia de la relación causa-efecto entre la toma de ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye en menores no se apoya en evidencia suficiente¹⁴, no se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico en menores para evitar la aparición de este síndrome ante una infección vírica.

La utilización de ácido acetilsalicílico es de práctica habitual en enfermedades e intervenciones cardiovasculares^{15,16}. En España se estima que hay alrededor de 2.200.000 personas tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS)¹⁷. Según el Informe del SNS 2016, el AAS es el 4º principio activo por envases más consumido en España tras el omeprazol, el paracetamol y la simvastatina, con unos 26 millones de envases consumidos durante 2015¹⁸.

La inflamación es un componente esencial de la respuesta inmune a las vacunas¹⁹, por lo que se ha considerado que puede producirse una peor respuesta inmune cuando se administran vacunas de manera concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Esto se comprobó en estudios *in vitro*^{20,21}. En estudios más recientes *in vivo*, en los que se han administrado vacunas junto con acetaminofeno, no se ha observado esta asociación ni en la infancia ni en la edad adulta^{22,23}. Además, se ha observado que el uso crónico de ácido acetilsalicílico a bajas dosis en personas adultas no disminuye la respuesta inmune a vacunas frente a la gripe²⁴.

Las personas con trastornos de la coagulación y aquellas que reciben tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado tras una inyección intramuscular. Para favorecer la hemostasia se debe hacer presión sobre la zona de punción (sin frotar) durante al menos 2 minutos. Estas personas tienen que estar advertidas de la posible formación de hematomas y en este caso el hielo y la inmovilización pueden ser útiles. Es conveniente el control visual tras la vacunación^{28,25}. En hemofilia o similares, vacunar inmediatamente después de recibir la terapia sustitutiva.

La administración por vía subcutánea, si está indicada en la ficha técnica, podría considerarse como alternativa a la intramuscular, aunque se prefiere esta última porque podría haber disminución de la inmunogenicidad^{28,25}.

En la edad pediátrica, el riesgo de sangrado está en relación con el calibre de la aguja y no con la longitud de la misma, por lo que se empleará una aguja de calibre máximo 23G^{28,25,26}.

No se han observado efectos adversos tras la vacunación frente a varicela asociados al tratamiento con salicilatos, aunque en las fichas técnicas de las vacunas frente a varicela figura la precaución de evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación²⁷.

En personas en tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico y aquellas con trastornos de la coagulación o que reciben tratamiento con anticoagulantes, se recomienda la administración anual de vacunación frente a la gripe^{3,28} (tabla 26).

4.4. Síndrome de Down (SD)

Para conocer la prevalencia del síndrome de Down (SD) se revisan dos fuentes de información, la Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012), que consta de más de 3 millones de registros de personas que han solicitado reconocimiento oficial de discapacidad, y la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD2008), realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Para conocer la incidencia, la fuente principal es el

denominado Estudio colaborativo español de malformaciones congénitas (ECEMC), un Programa de Investigación que registra desde 1976 las alteraciones congénitas que se observan en recién nacidos. La EDAD2008 estima una población de 34.000 personas de 6 o más años con SD. La BDEPD2012 contabiliza 16.550 personas con SD que han sido reconocidas oficialmente con certificado de discapacidad en toda España. Respecto a la incidencia, se aprecia una sostenida disminución en las últimas décadas, desde los 16 nacimientos por cada 10.000 nacidos vivos a finales de los años 70, a los 5,5 por 10.000 en el periodo 2011-2015²⁹.

Las personas con SD padecen una inmunodeficiencia primaria que forma parte integral del síndrome^{30,31}. Además, muestran una inmunosenescencia precoz^{30,32}, que se corresponde con el envejecimiento prematuro que presentan estas personas³³. Las alteraciones inmunitarias comprenden ligera a moderada linfopenia de los linfocitos T y B, alteración en la proliferación de células T inducida por mitógeno, reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos. Además, en las personas con síndrome de Down se producen con mayor frecuencia que en el resto de la población fenómenos de tipo autoinmune, como el hipotiroidismo y la enfermedad celíaca, además de ciertas anomalías hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda y el trastorno mieloproliferativo transitorio³³. No obstante, no se trata de una inmunodeficiencia grave, por lo que se deben utilizar las vacunas atenuadas con normalidad si no existe ninguna otra contraindicación.

Las personas con SD tienen una particular predisposición a padecer infecciones, que durante décadas se ha asociado a anomalías del sistema inmune, hasta el punto de que el síndrome de Down es el síndrome genético identificado que más frecuentemente se asocia con defectos inmunitarios³³. En estas personas, además, se presentan problemas médicos y anatómicos concurrentes (anomalías estructurales y funcionales del aparato respiratorio): vías respiratorias superiores pequeñas, tono de las vías respiratorias superiores deficiente, laringomalacia, hipoplasia pulmonar y amígdalas linguales, cardiopatías, aspiraciones orofaríngeas, aspiración de cuerpo extraño, déficit intelectual y dismorfismo craneofacial) que aumentan la susceptibilidad a las infecciones y favorecen la localización de estas infecciones en el tracto respiratorio^{34,35}, sobre todo durante los primeros 5 años de vida, pero también en edades más avanzadas³⁶.

Por otra parte, la particular predisposición a estas infecciones y una posible menor respuesta inmunitaria a ciertas vacunas³⁷ puede aconsejar la valoración de recomendaciones adicionales en este colectivo (tabla 26):

- **Hepatitis B.** La vacunación sistemática de los lactantes contra esta enfermedad contrarresta la predisposición de los menores con SD a padecerla y a su cronicidad. A pesar de que algunos estudios muestran una respuesta adecuada a la vacunación, similar a menores sin esta patología³⁸, otros muestran una seroconversión inferior a la habitual^{39,40}. Por ello, está justificada la comprobación serológica de la respuesta tras la vacunación y valorar la necesidad de repetirla, sobre todo si van a frecuentar centros educativos especializados y similares.
- **Gripe.** Recientes trabajos han mostrado mecanismos inmunitarios agravantes de la gripe en personas con SD, lo que refuerza la recomendación de su vacunación sistemática a partir de los 6 meses de vida, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo^{41,42}.
- **Neumococo.** Las personas con SD tienen características anatómicas e inmunológicas que incrementan el riesgo de padecer infecciones del tracto respiratorio, entre ellas de las producidas por neumococo, que las convierte en una de las principales causas de mortalidad en estas personas³⁷. Además, presentan envejecimiento precoz que afecta también al sistema inmunitario y la edad media de mortalidad se produce antes que en

la población general⁴³. Por estas razones, se recomienda la vacunación frente a neumococo con pauta secuencial (VNC+VNP23)⁴³. La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. En menores de 2 años se recomienda VNC13 por ser la que cubre mayor número de serotipos. El número de dosis depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas⁴⁴. Aunque el intervalo mínimo entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

Las recomendaciones del resto de vacunaciones sistemáticas no difieren de las estandarizadas. Su efectividad es comparable y también la reactogenicidad. En conclusión, las personas con SD deben recibir todas las vacunas indicadas en el calendario infantil de vacunaciones sistemáticas asignadas a cada edad, además de tener en consideración otras de indicación selectiva para grupos de riesgo³⁹, como son la vacunación antigripal anual a partir de los 6 meses de vida y la vacunación antineumocócica con pauta secuencial como en otras inmunodeficiencias primarias.

4.5. Tratamiento escisional de cérvix

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha descrito como causa necesaria del cáncer de cérvix, pudiéndose reducir la incidencia del mismo mediante un programa de cribado⁴⁵. El cribado consiste en la detección de citologías anormales y su posterior diagnóstico así como el tratamiento posterior cuando esté indicado. La actitud se verá condicionada por la lesión detectada, siendo en general de seguimiento posterior en las de bajo grado (LSIL/CIN1) y de tratamiento escisional en las de alto grado (HSIL/CIN 2-3)⁴⁶; con posterioridad al tratamiento pueden aparecer reactivaciones/reinfecciones entre el 5 y el 30% de los casos lo que obliga a un cuidadoso seguimiento y a un segundo tratamiento al identificar las lesiones⁴⁷. La carga de enfermedad anual en España de lesiones de alto grado (HSIL) se estima entre 54.087 y 92.423 mujeres mayores de 18 años⁴⁸. Según datos del CMBD el número de intervenciones anuales (conizaciones e hysterectomías) realizadas en mujeres con lesiones preneoplásicas en el quinquenio 2011-2015 osciló entre 10.444 y 11.753.

Aunque no se ha demostrado un beneficio terapéutico de la vacunación frente al VPH, distintos estudios han probado la eficacia de la vacuna para prevenir la reactivación o reinfección por los tipos vacunales⁴⁸. Un análisis con la vacuna bivalente observó una eficacia frente a la recurrencia transcurridos 60 días desde el tratamiento del 88,2% (IC95%: 14,8, 99,7) frente a CIN2+ independientemente del genotipo causal⁴⁹, sin embargo no se observaron diferencias en la tasa de recurrencias tras el tratamiento en otro estudio⁵⁰. Estudios realizados

con la vacuna cuadrivalente han estimado, por un lado una eficacia frente a lesiones preneoplásicas de alto grado del 64,9% (IC95%: 20,1, 86,3)⁵¹ y, en otro estudio, una tasa de recurrencia del 2,5% en el grupo de personas vacunadas frente al 7,2% en el de no vacunadas (diferencia significativa), siendo mayor la diferencia en las lesiones causadas por genotipos vacunales (2,5% en las no vacunadas frente a 8,5% en los no vacunadas) y el riesgo de recurrencia mayor entre las pacientes no vacunadas (HR=2,84; IC95%: 1,335, 6,042)⁵².

Se recomienda vacunar frente a VPH a las mujeres que van a sufrir tratamiento escisional de cérvix con cualquiera de las vacunas disponibles, debiéndose administrarse de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes de la conización⁴⁸. Cuando la vacunación se realiza tras la conización, aunque no existe evidencia del plazo de tiempo para proteger frente a la reinfección o reactivación de la lesión preneoplásica, se recomienda administrar la vacuna VPH hasta 12 meses tras la conización (tabla 26).

No es necesario la realización de cribado de VPH prevacunal puesto que la vacunación está recomendada en todos los casos de lesiones preneoplásicas con tratamiento escisional independientemente del genotipo causal⁴⁸, si bien la determinación tiene interés para realizar estudios de seguimiento.

Se recomienda la vacunación a mujeres con lesiones preneoplásicas en las que se vaya a realizar intervención, independientemente de la edad, con pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses).

Tabla 26. Vacunación en otros grupos de riesgo

Otros grupos de riesgo	Vacunación recomendada	Pauta
Implante coclear	Neumococo (VNC+VNP23) Gripe	Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas Anual
Fístula de líquido cefalorraquídeo	Neumococo (VNC+VNP23) Gripe	Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas Anual
Tratamiento crónico con AAS o anticoagulantes	Gripe	Anual
Síndrome de Down	Hepatitis B Gripe Neumococo (VNC+VNP23)	3 dosis, si es necesario repetir tras serología Anual Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas
Mujeres con tratamiento escisional de cérvix	VPH	3 dosis*

*independientemente de la edad. Administrar de forma precoz tras el diagnóstico de la lesión, preferentemente antes de la intervención y hasta 12 meses tras la misma.

Bibliografía de otros grupos de riesgo

-
- ¹ Federación de Asociaciones de implantados cocleares de España. ¿Qué es un implante coclear? Disponible en: http://implantecoclear.org/index.php?option=com_content&view=article&id=76&Itemid=82 [consultado el 15 de julio de 2017].
- ² Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].
- ³ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2016. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].
- ⁴ National Advisory Committee on Immunization. Immunization recommendations for cochlear implant recipients. *Can Commun Dis Rep* 2003; 29: 1-4.
- ⁵ Centers for Disease Prevention and Control. Cochlear Implants & Meningitis Vaccination. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/cochlear/dis-cochlear-faq-hcp.htm> [consultado el 15 de julio de 2017].
- ⁶ American Academy of Pediatrics. Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis. *Pediatrics* 2010; 126: 381-391
- ⁷ Komatsu M, Komatsu F, Cavallo L, et al. Purely endoscopic repair of traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea from the anterior skull base. *Neurol Med Chir (Tokio)* 2011; 51: 222-225.
- ⁸ Nazar G, Iñiguez R, Iñiguez R. Fístula de líquido cefalorraquídeo en oído. *Rev Otorrinolaringol cir cab-cuello* 2001; 61: 125-132.
- ⁹ Aydin K, Terzibasoglu E, Sencer S, et al. Localization of cerebrospinal fluid leaks by gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography: a 5-year single-center experience. *Neurosurgery* 2008; 62: 584-589.
- ¹⁰ Scholsem M, Scholtes F, Collignon F, et al. Surgical management of anterior cranial base fractures with cerebrospinal fluid fistulae: a single-institution experience. *Neurosurgery* 2008; 62: 463-471.
- ¹¹ Liu P, Wu S, Li Z, et al. Surgical strategy for cerebrospinal fluid rhinorrhea repair. *Neurosurgery* 2010. 66: ons281-ons286.
- ¹² Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, et al. Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. *Neurosurgery* 2006. 58: ons-246-ons257.
- ¹³ Public Health Agency of Canada. Immunization of Persons with Chronic Diseases. In: Canadian Immunization Guide, Evergreen edition <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html#p3c6a12> [consultado el 15 de julio de 2017].
- ¹⁴ Schrör K. Aspirin and Reye Syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 195-204.
- ¹⁵ Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
- ¹⁶ Brotons Cuixart C, Moral Peláez I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica?. *Aten Primaria* 2010; 42: 470-481.
- ¹⁷ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (datos no publicados), julio 2017.

- ¹⁸ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2016. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm> [consultado el 15 de julio de 2017].
- ¹⁹ Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*, 2010; 33: 492–503.
- ²⁰ Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339–1350.
- ²¹ Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, et al. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol* 2009; 258: 18–28.
- ²² Gross PA, Levandowski RA, Russo C, et al. Vaccine immune response and side effects with the use of acetaminophen with influenza vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 134-138.
- ²³ Chernesky M, O'Neill D, Pickard L, et al. Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. *Clin Diagn Virol* 1993; 1: 129–136.
- ²⁴ Jackson ML, Bellamy A, Hill H, et al. Low-dose aspirin use does not diminish the immune response to monovalent H1N1 influenza vaccine in older adults. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 768–771.
- ²⁵ Immunization Action Coalition. Administering Vaccines: Dose, Route, Site, and Needle Size. Disponible en: <http://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf> [consultado el 1 de septiembre de 2017].
- ²⁶ Moreno Pérez D. Hernández Sampelayo T. Vacunación en niños con enfermedades crónicas (cardíacas, respiratorias, neurológicas, metabólicas, genéticas, renales, hepáticas, hemoglobinopatías y otras). En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP actualización 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17> [consultado 7 junio 2018].
- ²⁷ Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR04): 1-40.
- ²⁸ MASAC Recommendations on Administration of Vaccines to Individuals with Bleeding Disorders. October 2013. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac221.pdf> [consultado el 1 de septiembre de 2017].
- ²⁹ Huete García A. Demografía e inclusión social de las personas con Síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down* 2016; 33: 38-50. Disponible en: http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2016/06/revista129_38-50.pdf acceso 28/02/2018 [consultado el 3 de marzo de 2018].
- ³⁰ Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur J Immunol* 2015; 45: 903–914.
- ³¹ Huggard D, Molloy E. Do children with Down syndrome benefit from extra vaccinations? *Arch Dis Child*. pii: archdischild-2018-315541 [Epub ahead of print].
- ³² Muñoz-López F, Corretger JM. Síndrome de Down: valoración de la inmunidad. *Rev Med Intern Sindr Down* 2015; 19: 3-8.
- ³³ Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 9–16.
- ³⁴ Pandit C, Fitzgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J Pediatr Child Health* 2012; 48: E147-E152.
- ³⁵ Jensen KM, Sevick CJ, Seewald LAS, et al. Greater risk of hospitalization in children with Down syndrome and OSA at higher elevation. *Chest* 2015; 147: 1344-1351.
- ³⁶ Hermida Pérez JA, Hernandez Guerra JS. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos con síndrome de Down. Presentación de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *International Medical Review on Down Syndrome* 2010; 14: 25-30.

-
- ³⁷ Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, et al. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine* 2011; 29: 5040-5046.
- ³⁸ Troisi CL, Heiberg DA, Hollinger FB. Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down's syndrome. A basis for immunization guidelines. *JAMA* 1985; 254: 3196-3199.
- ³⁹ Corretger Rauet JM y Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunaciones en el niño con síndrome de Down. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2014; 16: 159-167.
- ⁴⁰ Nisihara R, De Bern RS, Negreiros PH, et al. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. *Child Care Health Dev* 2014; 40: 607-609.
- ⁴¹ Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, et al. Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptative immunity in children with Down syndrome compared to healthy siblings. *Acta Paediatr* 2012; 101: 862-867.
- ⁴² Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, et al. Increased pro-inflammatory cytokine production in Down syndrome children upon stimulation with live influenza A virus. *J Clin Immunol* 2012; 32: 323-329.
- ⁴³ Kusters MA, Versteegen RH, Gemen EF, et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 189-193.
- ⁴⁴ Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015; 64: 944-947.
- ⁴⁵ Van de Vijver A, Poppe W, Verguts J, et al. Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *BJOG* 2010; 117: 268-273.
- ⁴⁶ Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf [consultado el 20 de enero de 2018].
- ⁴⁷ Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401.
- ⁴⁸ Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC-Guías: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC, 2016. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf [consultado el 20 de enero de 2018].
- ⁴⁹ Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016; 139: 2812-2826.
- ⁵⁰ Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 212.e1-212.e15.
- ⁵¹ Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401.
- ⁵² Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in patients with high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3). *Gynecol Obstet* 2013; 130: 264- 268.