

Manejo de niños con asplenia/ hipoesplenia

*D. Moreno Pérez, E. Núñez Cuadros, M.J. Vicente Martín,
M. Rivera Cuello, F.J. García Martín*

Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias. Servicio de Pediatría.
Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Universitario
Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

El riesgo de desarrollar una infección grave continúa siendo una complicación clásica de los pacientes con asplenia o hipoesplenismo (A/H), especialmente en los primeros 5 años de vida. A pesar de los numerosos artículos y revisiones publicados sobre el abordaje, sobre todo preventivo, de estos pacientes, aún existe escasa evidencia para el soporte científico de guías de práctica clínica. Debido a esto, éstas no son a menudo aplicadas en la práctica, siendo frecuente la toma de decisiones de forma empírica.

Nuevas incorporaciones, como la esplenectomía parcial, destinadas a la preservación de las funciones esplénicas, siguen aportando dudas al no conocerse realmente si se pueden relajar las medidas que se realizan habitualmente tras la esplenectomía total⁽¹⁾.

Para la elaboración de este capítulo se han revisado las principales guías existentes hasta 2010: Australia^(2,3), EE.UU.⁽⁴⁾, Reino Unido⁽⁵⁾ y Canadá^(6,7).

DEFINICIONES, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA ASPLENIA/HIPOSEPLENISMO

Asplenia se define como la ausencia de bazo. La causa más frecuente de asplenia es la esplenectomía, siendo el hiperesplenismo la causa más frecuente de dicha cirugía, siendo un 10-30% atribuible a un traumatismo grave⁽¹⁾. La otra causa es la asplenia congénita, entidad que con frecuencia se asocia a otras malformaciones, sobre todo cardíacas (dextrocardia, transposición de grandes arterias, drenaje venoso anómalo, canal AV...), con elevada mortalidad⁽⁸⁾.

Por otro lado, el hipoesplenismo se refiere a un mal funcionamiento del bazo estando éste presente. Ante su sospecha diagnóstica debe solicitarse la visualización de cuerpos de Howell-Jolly y otras alteraciones en la superficie eritrocitaria, producto de una mala eliminación de células hemáticas dañadas o antiguas en el bazo⁽⁸⁾.

Las causas de hipoesplenismo se presentan en la tabla I.

La poliesplenia es una entidad que puede ir también asociada a otras malfor-

TABLA I. Causas de hipoesplenismo en pediatría.

Hematológicas	Hemoglobinopatías (talasemia, drepanocitosis) Esferocitosis Histiocitosis Anemia de Fanconi
Autoinmunes	Vasculitis (infarto esplénico) Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Enfermedad de Graves Síndrome de Sjögren Poliarteritis nodosa
Enfermedades gastrointestinales crónicas	Enfermedad celíaca Colitis ulcerosa Linfangiectasia intestinal Enfermedad de Whipple
Enfermedades hepáticas	Hepatitis crónica activa, cirrosis
Infiltrativas	Enf. de depósito (Gaucher, Niemann-Pick) Amiloidosis, sarcoidosis
Vasculares	Oclusión de arterial o vena esplénica
Miscelánea	Infección por VIH Enf. injerto contra huésped tras trasplante de médula Corticoides a dosis altas Nutrición parenteral Irradiación esplénica

maciones, incluido cardiovasculares, aunque de forma menos grave que la asplenia, en la que no suele haber hipoesplenismo, no observándose habitualmente cuerpos de Howell-Jolly ni riesgo aumentado de sepsis⁽⁸⁾.

INFECCIONES EN PACIENTES CON ASPLENIA/ HIPOESPLENISMO

Es bien conocido que los pacientes con A/H presentan un mayor riesgo de infec-

ciones graves y fulminantes fundamentalmente por gérmenes capsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b), siendo menos frecuentes otros como bacilos gram-negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pseudomona*), *Staphylococcus aureus*, estreptococos, *Babesia*, *Plasmodium*, *Bordetella holmesii* y *Capnocytophaga canimorsus*^(1,2,4). De todos ellos, el más frecuente y preocupante por su especial virulencia es el neumococo, respon-

TABLA II. Profilaxis antibiótica recomendada en pacientes con A/H.

< 2 años	Penicilina V oral 125 mg/12 horas o amoxicilina 10 mg/kg/12 horas
2-12 años	Penicilina V oral 250 mg/12 horas o amoxicilina 250 mg/12 horas
> 12 años	Penicilina V oral 500 mg/12 horas o amoxicilina 250-500 mg/12 horas

sable de la mitad de las infecciones graves en estos pacientes.

La incidencia real de infecciones graves en estos pacientes no está del todo clara, debido a la heterogeneidad de causas y gérmenes. Sin embargo, parece que los factores de riesgo más importantes son:

- La edad: mayor riesgo a menor edad, siendo la edad de máximo riesgo los primeros 5 años de vida.
- La enfermedad de base: mayor riesgo en hematológicas que postraumáticas.
- El tiempo transcurrido tras la esplenectomía: mayor en los primeros 3 años⁽¹⁾.

La mortalidad secundaria a una sepsis en estos pacientes es muy elevada (50-70%), sobre todo en menores de 2 años de edad⁽¹⁾.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Profilaxis frente a bacterias encapsuladas

Actualmente, se recomienda profilaxis antibiótica (PA) diaria frente a enfermedad neumocócica invasora (ENI) para la mayoría de pacientes con A/H, sin importar su estado de inmunización antineumocócica⁽¹⁻⁸⁾. Aunque la eficacia de esta medida sólo ha sido probada en niños menores de 3 años con drepanocitosis, a través de dos estudios randomizados publi-

cados en 1986, también se recomienda la profilaxis en otros niños con A/H y riesgo particularmente alto (neoplasias malignas, talasemia, asplenia congénita)⁽¹⁻⁴⁾. Existe menos acuerdo sobre la indicación de PA en niños con esplenectomía postraumatismo, pero por lo general, se debe emplear (además de vacunación) en todos los menores de 5 años durante los 1-2 primeros años posesplenectomía según las guías o hasta los 5 años de edad si el paciente es menor de esa edad^(2-4,6).

El antibiótico clásico recomendado en todas las guías y opiniones de expertos para la profilaxis es la **penicilina V** oral⁽²⁻⁷⁾, aunque otras guías admiten la alternativa de emplear **amoxicilina** oral^(1,3,7,8). Las dosis quedan reflejadas en la tabla II. Llama la atención como algunas guías más recientes recomiendan dosis algo más elevadas en algunos rangos de edad³, pudiéndose ser producto del incremento progresivo de cepas neumocócicas resistentes a beta-lactámicos. Sin embargo, la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 7-v (VNC-7v) o de las nuevas vacunas de 10 serotipos (VNC-10v) y de 13 serotipos (VNC-13v) pueden lograr disminuir el estado de portador de cepas no susceptibles a penicilina. En nuestro medio, sin implantación general de esta vacunación y hasta no conocer más datos sería preferible emplear las dosis más altas



recogidas en las guías⁽³⁾. Es recomendable la vigilancia continua de este germen para determinar si se deben modificar las recomendaciones actuales.

En caso de sospecha de alergia a la penicilina por parte de un niño asplénico, lo primero es verificarla en una Unidad de Alergología. Una vez diagnosticada, tanto la eritromicina (125 mg/día en < 2 años; 250 mg/día si 2-8 años; 500 mg/día si > 8 años)⁽⁵⁾ como el trimetoprim-sulfametoxazol (8 mg/día de trimetoprim) pueden ser usados como alternativas, pero son menos efectivos que los betalactámicos debido a las elevadas tasas de resistencia actuales⁽¹⁾.

La edad a la cual se debe suspender la profilaxis antibiótica es un tema controvertido y suele ser una decisión empírica, por lo que se hace necesario individualizar los casos valorando el riesgo-beneficio de una profilaxis prolongada. Sobre la base de un estudio multicéntrico (estudio PROPS-2) es lícito suspender la penicilina profiláctica a los 5 años de edad en niños con anemia drepanocítica que reciben atención médica regular y no han sufrido una ENI ni esplenectomía quirúrgica⁽⁹⁾. Se desconoce la duración apropiada en niños con A/H por otras causas. Algunos expertos⁽¹⁾ y organismos⁽⁵⁾ continúan la profilaxis durante toda la infancia y hasta la edad adulta en pacientes asplénicos con riesgo especialmente alto.

El problema fundamental de la profilaxis oral es el bajo cumplimiento de la misma. Aunque las inyecciones mensuales de penicilina benzatina podrían ser eficaces, las concentraciones séricas de penicilina alcanzadas son con frecuencia inferiores a las requeridas⁽¹⁾.

Por otro lado, la penicilina o amoxicilina orales sirven para la prevención de infecciones por meningococo y cepas penicilina-sensibles de *Haemophilus influenzae tipo b*⁽¹⁾. Las personas con A/H que hayan entrado en contacto con casos de infecciones invasivas por meningococo o *Haemophilus influenzae tipo b* deben recibir la misma PA que el resto de la población, con la misma posología⁽¹⁾.

Profilaxis frente a malaria

Hay que realizar un énfasis muy especial para que estos pacientes reciban profilaxis adecuada frente a malaria ante viajes a zonas endémicas^(1,3,4). Una situación típica la plantean los pacientes de origen africano con drepanocitosis ante desplazamientos a sus países de origen.

Profilaxis tras mordeduras de animales

Existe un riesgo más elevado de sepsis tras mordedura de perros y otros animales en pacientes con A/H, siendo el germen más frecuente la *Capnocytophaga canimorsus*, por lo que se recomienda amoxicilina-clavulánico oral durante 5 días en estas situaciones⁽³⁾.

Profilaxis en procedimientos dentales

No existe evidencia de su necesidad, pero algunas guías la recomiendan ante intervenciones como extracciones y empastes en pacientes con drepanocitosis o en el primer año tras esplenectomía⁽¹⁾.

PREVENCIÓN MEDIANTE VACUNACIÓN

Los niños con A/H deben de ser inmunizados con las vacunas de rutina corres-

pondientes a los calendarios vacunales vigentes en nuestro medio (que incluye *meningococo C* y *Haemophilus influenzae tipo b*). Esta patología de por sí no supone una contraindicación para recibir vacunas vivas atenuadas. Por otro lado, es primordial la inmunización adicional frente a neumococo, dado el riesgo de ENI grave en estos pacientes, vacuna no incluida actualmente en la gran mayoría de calendarios de rutina oficiales de las CC.AA.

Es de gran importancia seguir el esquema temporal recomendado en cuanto a vacunación antes de una esplenectomía programada para optimizar la respuesta inmune. Sería recomendable completar dicho esquema al menos dos semanas antes de la esplenectomía electiva.

En caso de tratarse de una esplenectomía urgente, la inmunización adicional en estos pacientes continúa estando indicada y se realizará tras la cirugía. También en estos casos se debe respetar el esquema temporal recomendado. En estudios realizados en adultos esplenectomizados tras traumatismo, se ha demostrado que aunque los niveles de anticuerpos que se alcanzan con la vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente (VNnC-23v) administrada el primer día post-cirugía son aceptables, la mejor respuesta inmune se obtiene cuando dicha vacuna es administrada a los 14 días de la cirugía.

Vacunación frente a neumococo

La vacunación antineumocócica, tanto en forma conjugada (VNC-10v y VNC-13v) como no conjugada (VNC-23v), está indicada en todos los niños con A/H a la edad recomendada⁽¹⁻⁸⁾.

La VNC-10v está actualmente aprobada por la EMA para la prevención de ENI y OMA causadas por neumococo en niños de hasta los 2 años de edad⁽¹⁰⁾. La VNC-13v está aprobada por la EMA para la prevención de la ENI, neumonía y OMA causadas por neumococo en niños de hasta 5 años de edad⁽¹¹⁾. Esta vacuna sustituye a su predecesora heptavalente y es la vacuna conjugada que ofrece actualmente la más amplia cobertura frente a la ENI⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La VNnC-23v induce respuestas de anticuerpos protectores frente a la mayoría de serotipos neumocócicos en niños mayores de 24 meses, mientras que las vacunas conjugadas son capaces de inducir respuesta inmunitaria potente desde las 6-8 semanas de vida, así como mayor duración de dicha respuesta.

En cuanto a la cronología posológica de la VNC-13v debe seguirse el mismo esquema que para niños sanos⁽¹¹⁾: si se conoce el diagnóstico en las primeras semanas de vida, debe administrarse una serie de cuatro dosis, a los 2, 4, 6 y 12-15 meses⁽¹¹⁾, y si el diagnóstico es más tardío, seguir la posología recomendada en la ficha técnica⁽¹¹⁾.

Las vacunas VNC-7v y VNC-13v son totalmente intercambiables, de manera que si se ha iniciado la pauta con VNC-7v, se puede continuar con VNC-13v hasta completar la inmunización^(11,15), con la única salvedad en estos pacientes de que si no se han administrado al menos dos dosis de VNC-13v en el primer año de vida, debe recibir dos dosis de VNC-13v en el segundo año de vida separadas por al menos 2 meses⁽¹⁶⁾. Los niños de hasta 59 meses de edad que previamente hayan



recibido la pauta completa con cualquiera de las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC-7v o VNC-10v) pueden beneficiarse de una dosis adicional de VNC-13v (dosis de rescate), administrada con, al menos, 2 meses de intervalo tras la última dosis de vacuna antineumocócica⁽¹⁶⁾.

Además, todos estos niños deben completar la inmunización frente a este germen con la administración, a partir de los 2 años de edad, de la VNnC-23v, con un intervalo mínimo de 2 meses tras la última dosis recibida de vacuna conjugada^(1-8,16).

Los niños de 2 a 5 años que no hubieran recibido previamente ninguna dosis de VNC-13v, deben recibir dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 2 meses^(15,16), seguido de una dosis de VNnC-23v a los 2 meses de la última dosis de VNC-13v⁽¹⁻⁵⁾.

Algunos organismos, como el CDC, extienden la edad de la indicación de la VNC-13v en caso necesario, como es el caso de los pacientes afectados de A/H, hasta los 18 años de edad⁽¹⁵⁾. Aunque los datos con vacunas conjugadas en niños mayores de 5 años y adultos con A/H son limitados, parece ser inmunógena y segura^(17,18). Actualmente existe un ensayo en marcha en niños mayores de 5 años con drepanocitosis con VNC-13v⁽¹⁹⁾.

Ante esplenectomía programada, debe procurarse completar el programa vacunal propuesto adaptado a la edad del paciente por lo menos 7-10 días antes del procedimiento.

Los niños con A/H que ya han presentado una ENI deben seguir recibiendo todas las dosis recomendadas de vacunas

antineumocócicas (VNC-10v o VNC-13v y VNnC-23v) apropiadas para su edad, es decir, se debe completar toda la serie de dosis programadas, aunque la serie se interrumpa por un episodio de ENI.

La mayoría de guías recomiendan en todos aquellos pacientes con A/H una segunda dosis de VNnC-23v a los 3-5 años de la primera, aunque existen datos recientes con niños asplénicos a favor de adelantar la segunda dosis⁽²⁰⁾. Existe gran controversia sobre la administración sucesiva de más dosis cada 5 años⁽¹⁻⁵⁾, por los datos publicados de hiporrespuesta inmunitaria con dosis múltiples⁽²¹⁾.

Vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b

La vacuna conjugada actualmente disponible debe administrarse a partir de los 2 meses de edad, con un esquema 2, 4, 6 y 12-15 meses, al igual que el resto de niños sanos⁽¹⁻⁶⁾. Actualmente, todas las cohortes pediátricas de nuestro medio están correctamente vacunadas. Se debe administrar además a cualquier edad en todo niño con A/H no vacunado antes. Si es posible, ante esplenectomía programada, debe vacunarse por lo menos 7-10 días antes del procedimiento. Para los niños de 12 a 59 meses con A/H que no están vacunados o han recibido sólo una dosis de vacuna conjugada antes de los 12 meses de edad se recomiendan dos dosis con un intervalo de dos meses. En niños mayores de 59 meses con esta misma situación se sugieren 2 dosis con intervalo de 1-2 meses.

Igualmente a lo comentado en la vacunación anti-neumocócica, el padecimiento de un episodio de enfermedad invaso-

ra por *Haemophilus influenzae tipo b* no influye en la cumplimentación del calendario vacunal previsto. De todos modos, se debe efectuar una evaluación inmunológica a los niños que presentan enfermedad invasora por este germen, pese a 2-3 dosis de vacuna y a aquellos con enfermedad invasora recurrente atribuible a cepas de tipo b.

Vacunación frente a meningococo

No se ha establecido la eficacia de las vacunas antimeningocócicas en niños con A/H. Estos pacientes deben seguir la vacunación habitual de nuestro medio con cualquiera de los preparados conjugados existentes. Actualmente todas las cohortes pediátricas están inmunizadas frente a meningococo C. En caso de tratarse de un paciente inmigrante no vacunado, debe recibir la pauta estándar.

No está recomendada la administración de vacuna tetravalente no conjugada (A, C, Y, W-135). Desde junio de 2010 ya está disponible en España una vacuna conjugada tetravalente frente a meningococos de los serogrupos A, C, W135 e Y (Menveo®). Actualmente está autorizada en dosis única a partir de los 11 años de edad en caso de viaje a zonas endémicas de meningitis, como el cinturón africano, aunque podría valorarse su administración en niños de entre 2 y 10 años, edad aprobada en EE.UU.⁽²²⁾.

Vacuna frente a varicela

La vacuna atenuada está recomendada para pacientes con A/H a partir de los 12 meses de edad⁽¹⁾, siendo necesarias dos dosis, habitualmente a los 12-15 meses y 3 años. Si no es posible ese esquema por

la edad, se recomienda separar ambas dosis al menos 2 meses.

Vacunación antigripal

Está recomendada su administración anual en pacientes con A/H desde los 6 meses de edad⁽¹⁻⁵⁾, dado que reduce el riesgo de infecciones bacterianas secundarias, incluido neumocócicas. Incluso recientemente se ha descrito que disminuye hasta un 54% el riesgo de mortalidad en asplénicos⁽²³⁾.

ACTUACIÓN ANTE INFECCIONES EN PACIENTES CON A/H Y OTRAS MEDIDAS

Estos pacientes deben llevar siempre alguna identificación visible y a ser posible un informe con las pautas a seguir en caso de infecciones. Además deben recibir consejo médico siempre antes de realizar viajes, sobre todo si se trata de zonas endémicas de alguno de alguno de los gérmenes comentados (malaria, meningococo, etc.)⁽¹⁾.

Ante el inicio de fiebre sin foco, debe siempre realizarse chequeo infeccioso (hemograma, reactantes de fase aguda, hemocultivo...), e iniciar antibiótico (p. ej.: amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona) ante la mínima sospecha de infección bacteriana, vía oral o parenteral según la potencial invasividad del caso⁽¹⁻⁴⁾. Ante una sepsis sospechada o confirmada se recomienda iniciar ceftriaxona im/iv (100 mg/kg/día, máximo 2 g/día) en espera de cultivos, o clindamicina o vancomicina en caso de alergia a beta-lactámicos⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Price V, Blanchette V, Ford-Jones E. The prevention and management of infections



- in children with asplenia. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 21: 697-710.
2. National Health and Medical Research Council. Australian Government. Groups with special vaccination requirements. In: *The Australian Immunisation Handbook 9th Edition*. Last update: July 2009. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au> (último acceso: 06 diciembre 2010).
 3. Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J*. 2008; 38: 349-56.
 4. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Children with asplenia or functional asplenia. 2009 Report, Red Book. 28th ed. IL, USA: Elk Grove Village; 2009. p. 84-6.
 5. Health Protection Agency. Guidance on minimising infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Last update: 22 october 2009. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk> (último acceso: 06 diciembre 2010).
 6. Public Health Agency of Canada. Immunization of immunocompromised persons. *Canadian Immunization Guide*. 7th edition-2006. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca> (último acceso: 06 diciembre 2010).
 7. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Prevention and therapy o bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health*. 1999; 4: 417-21.
 8. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: A comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*. 2007; 12: 89-98.
 9. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *Prophylactic Penicillin Study II*. *J Pediatr*. 1995; 127: 685-90.
 10. Ficha técnica de Synflorix. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/synflorix/emeacombinedh973es.pdf> (último acceso: 7 diciembre 2010).
 11. Ficha técnica de Prevenar 13. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13/emeacombined-h1104es.pdf> (último acceso: 07 diciembre 2010).
 12. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8: 977-86.
 13. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pediatric pneumococcal serotypes in 4 European countries. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16: 1428-39.
 14. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1012-20.
 15. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children. *MMWR*. 2010; 59: 258-61.
 16. Actualización en vacunación antineumocócica. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: http://www.vacunasae.org/recomendaciones_vnc_201.htm (último acceso: 6 diciembre 2010).
 17. Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, Baughman W, Strayhorn G, Sullivan K, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Pediatrics*. 2008; 12: 562-9.

18. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Human Vaccines*. 2009; 5: 1-7.
19. Study evaluating 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (13vPnC) in children with sickle cell disease (NCT00918580). Disponible en: www.clinicaltrials.gov (último acceso: 7 diciembre 2010).
20. Mikoluc B, Kayhty H, Bernatowska E, Motkowski R. Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 923-8.
21. Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, Tsousis DK, Spoulou VI. The effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on immunological priming induced by 7-valent conjugate vaccine in asplenic subjects with beta-thalassemia. *Vaccine*. 2009; 27: 350-4.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years - United States, 2010. *MMWR*. 2010; 58 (No. 51-52).
23. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990-2002. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 219.