

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA.
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI.**

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO.
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**



TÍTULO:

**FACTOR ESTIMULANTE DE LAS COLONIAS DE
GRANULOCITOS-MACRÓFAGOS (FEC-GM) COMO
ADYUVANTE DE LA VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
TERMINAL EN HEMODIÁLISIS. Estudio piloto**

**TRABAJO FINAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

Dr. JESÚS ALBERTO CAMACHO ESCOBEDO

Mexicali, B.C. Febrero del 2006.

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD EN EL ESTADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

TÍTULO:

FACTOR ESTIMULANTE DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS-MACRÓFAGOS (FEC-GM) COMO ADYUVANTE DE LA VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN HEMODIÁLISIS.

INVESTIGADOR

Dr. Jesús Alberto Camacho Escobedo

NOMBRE DEL ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

**Dr. MC. Ulises Mercado
Dr. José Manuel Avendaño Reyes.**

FIRMAS

Dr. Ismael Ávila Iñiguez

Director del Hospital General de Mexicali

Dra. Carmen Gorety Soria Rodriguez

Jefa del Dpto. de Enseñanza e Investigación

Dr. José Manuel Avendaño Reyes

Jefe del Servicio de Med. Interna y Profesor titular del curso de Med. Interna

Dr. MC Ulises Mercado

Asesor y maestro en ciencias adscrito al servicio de Med.Interna

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por el gran apoyo que me brindaron durante mi residencia

A MIS MAESTROS:

Por su invaluable enseñanza y amistad para mi formación
como médico y ser humano

**A MIS ASESORES: Dr. Ulises Mercado y Dr. José Manuel
Avendaño Reyes.**

Por su gran apoyo para la realización de este trabajo

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES:

Por su gran amistad y apoyo

A MI NOVIA:

Por su apoyo incondicional durante mi residencia.

ÍNDICE:

I.- RESUMEN.....	1
II.- ANTECEDENTES.....	2-4
III.-JUSTIFICACIÓN.....	5
IV.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.....	6
V.- HIPÓTESIS.....	6
VI.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	7
VII.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
VIII.-ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	8
IX.- RESULTADOS.....	9
X.- DISCUSIÓN.....	10
XI.- CONCLUSIONES.....	11
XII.-BIBLIOGRAFÍA.....	12-14
XIII.-ANEXOS.....	15-21

RESUMEN.

ANTECEDENTES: Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en hemodiálisis tienen riesgo elevado de adquirir infección por virus de hepatitis B (VHB). Sin embargo, la frecuencia de seroprotección después de la administración de vacuna recombinante contra el VHB es pobre. Estudios recientes mencionan que la administración del FEC-GM antes de la vacunación contra HB mejora la seroprotección. **OBJETIVO:** determinar la eficacia del FEC-GM como adyuvante de la vacuna contra HB en pacientes con IRCT, no vacunados, en programa de hemodiálisis. **MÉTODOS:** Veinte pacientes consecutivos con IRCT, negativos para el antígeno de superficie HB y anticuerpo contra antígeno de superficie de HB se aleatorizaron para recibir: placebo por vía subcutánea 24 Hrs antes de la vacunación contra HB o FEC G-M (150-250µg/kg de peso) administrado por vía subcutánea 24Hrs antes de la primera dosis de la vacuna contra HB. Los frascos de placebo y FEC G-M eran idénticos. Todos recibieron 40µg de vacuna recombinante HB (Engerix B) basal, uno y dos meses. Título de anticuerpos contra VHB >10 mUI/mL fué considerado seroprotector (ELISA, Abbott Lab). Todas las muestras se congelaron para analizarlas después de la tercera dosis. El análisis estadístico incluyó medias, porcentajes y prueba exacta de Fisher considerando como estadísticamente significativa a una $P < 0.05$ **RESULTADOS:** De los 20 pacientes 18 completaron el estudio. Un paciente de cada grupo falleció. La edad media, media de creatinina sérica y duración de la enfermedad al tiempo de la vacunación en el grupo FEC G-M fueron 48.8, 7.2 mg/dl y 2.3 años Vs 42.5 años, 8.9 mg/dl y 2.3 años del grupo control. En el grupo del FEC G-M cuatro (44.4%) de nueve pacientes tuvieron >10 mUI/mL de anticuerpo contra HB, comparado con 2 (22%) del grupo placebo ($p=0.30$, prueba exacta de Fisher). La media del título de anticuerpos fué más alta en el grupo FEC G-M comparado con el grupo control (28.4 ± 38.4 UI/ml Vs 6.7 ± 7.3 UI/ml). Los efectos colaterales fueron mínimos e incluyeron cefalea para dos pacientes de cada grupo. **CONCLUSIÓN:** Aunque la producción de anticuerpos y número de pacientes seroprottegidos fueron mayores en el grupo con FEC- GM, la diferencia no fué estadísticamente significativa. Esto puede deberse a que el tamaño de la muestra es pequeño, o bien, a que nuestros enfermos responden pobremente debido a que son inmunizados en fases tardías de la IRC.

ANTECEDENTES

El riesgo de infección por el virus de hepatitis B (VHB) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sigue siendo alto, debido a la respuesta inmune disminuida y a las múltiples transfusiones sanguíneas que reciben, aunque el tratamiento con la eritropoyetina recombinante humana y la vacunación contra VHB han reducido la necesidad de hemotransfusiones y la infección por VHB. Sin embargo, la prevalencia de infección por VHB en pacientes con IRC en las unidades de hemodiálisis varía del 2.5 al 35 por ciento (3). Para ello la CDC ha implementado múltiples medidas las cuales han evolucionado a través del tiempo: inicialmente se propuso a los bancos de sangre realizar detección AgSHB y Anti-AgcVHB, posteriormente estas medidas fueron dirigidas a los Centros de Hemodiálisis debido a que el problema aún persiste y se propuso realizar a todo paciente una vez ingresado y posteriormente en forma mensual detección de AgSHB y Anti-AgSHB, hacer diálisis en máquinas especiales a todo paciente con AgSHB (+) e implementación de técnicas especiales para manejo de material contaminado y esterilización de material y equipo de hemodiálisis (26). Actualmente la CDC (Centro de control de enfermedades) recomienda que todo paciente con IRCT en hemodiálisis con AgSHB y Anti-AgSHB negativos deben recibir vacuna con VHB.

Ambas respuestas, celular y humoral a la infección por VHB son complejas. En el 90 % de los adultos sanos la infección es autolimitada por la presencia de anticuerpos séricos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (Ags HB), sin embargo, en infantes y sujetos inmunocomprometidos, la respuesta inmune puede ser incompleta, resultando en infección aguda, persistencia viral, hepatitis crónica, cirrosis y finalmente carcinoma hepatocelular.

La tasa de seroprotección en adultos sanos vacunados es alta. La seroprotección es evidente dentro de las semanas iniciales después de las primeras dos dosis de vacuna y se correlaciona con títulos de anti-AgsHB > de 10 UI / ml.; éstos títulos seroprotectores se consiguen en más del 95% de niños y adultos jóvenes que reciben un esquema de 3 (20 µg/dosis) aplicaciones intramusculares (1). Aunque no se recomienda medir anticuerpos anti-AgsHB en forma rutinaria, su medición puede ser útil para evaluar la inmunidad en ciertas situaciones tales como personas con riesgo para pobre respuesta de anticuerpos: edad mayor de 40 años, enfermos con IRCT, infección por VIH, tabaquismo, aplicación de la vacuna por vía subcutánea y administración con globulina inmune de HB (1).

Los pacientes con IRCT en hemodiálisis tienen pobre respuesta a la vacuna contra hepatitis B; la seroconversión y seroprotección según la literatura es del 65% y 35% respectivamente (22). Se han propuesto mecanismos como causa de falla a la respuesta y van desde alteraciones en la inmunidad celular y humoral, hasta alteraciones en el mecanismo de presentación de antígenos por las células presentadoras.

Se han propuesto varias estrategias para incrementar la respuesta inmune a la vacunación contra hepatitis B en pacientes con IRC: 1.- Doblar la dosis convencional (40 ug/dosis). 2.- Aplicación intradérmica: estudios recientes han mostrado que con 1/10 de la dosis convencional se obtiene la misma respuesta por esta vía, sin embargo, faltan más estudios para confirmar este hallazgo. 3.- Dosis adicional o de refuerzo (Booster). 4.- Iniciar vacunación antes de establecerse la enfermedad renal terminal. 5.- Dosis de refuerzo de 40 ug si el título de anticuerpos es menor de 10 ui/ml. 6.- Vacunación a intervalos cortos. 7.- Uso de factores adyuvantes de la respuesta inmune (Eritropoyetina Humana Recombinante y Factor Estimulante de Colonias Granulocitos-Macrófagos). (3)

La seroprotección por vacunación activa convencional contra HB en pacientes con IRC es de 34-88%. Un estudio piloto reciente realizado en el HG de Mexicali que incluyó 20 pacientes con IRC en diálisis peritoneal comparó 2 esquemas cortos de vacunación (semanal VS mensual) a una dosis de 40 ug por cada aplicación, por 3 dosis, con un resultado de 30 % de seroconversión y seroprotección de 35 % los cuales son muy pobres. Dentro de las posibles explicaciones para esta pobre seroprotección destaca que los pacientes con IRC tienen alteración en la respuesta inmune mediada por células T. Se postula que el Factor Estimulante de Colonias Granulocitos-Macrófagos mejora la interacción de células T con células presentadoras de antígenos. Unandh y Cols publicaron un estudio para investigar el efecto del Factor estimulante de colonias de granulocitos como adyuvante de vacuna contra hepatitis B en pacientes en hemodiálisis el cual consistió en 2 fases: En la primera se asignaron 6 pacientes para vacuna contra hepatitis B la cual obtuvo una seroprotección (33%) y 6 pacientes para vacuna contra hepatitis B más FEC-GM con una seroprotección del 83%. La segunda etapa consistió en 2 grupos de pacientes quienes se encontraban en hemodialisis crónica y no habían adquirido títulos seroprotectores después de un esquema completo de vacunación a dosis doble, estos grupos fueron asignados al azar, el primero se utilizó dosis Booster sola y el segundo dosis Booster más FEC-GM en donde los resultados favorecieron en seroconversión y seroprotección al grupo de FEC-GM (3). Con lo anterior queda demostrado que el FEC-GM aumenta la producción de anticuerpos en la vacunación contra hepatitis B en pacientes con IRCT en hemodiálisis. Los mecanismos postulados para este efecto son varios: El primero y más importante es que aumenta la expresión de antígenos del CMH clase II a nivel de las células presentadoras (macrófago) lo que produce una mayor interacción con los Linfocitos T CD4 y éstos a su vez interactúan con las células B para aumentar la producción de anticuerpos. La segunda es incrementar la activación y transporte de células dendríticas las que sabemos, son células presentadoras de antígenos.

JUSTIFICACIÓN:

Considerando que los pacientes en hemodiálisis frecuentemente requieren hospitalizaciones, hemotransfusiones, así como un gran número de sesiones su riesgo de infección por VHB es alto y se recomienda inmunoprofilaxis activa.

Con los antecedentes mencionados decidimos investigar si el FEC-GM como adyuvante en la vacuna contra hepatitis B es capaz de incrementar la inmunoprotección en los pacientes con IRC en hemodiálisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: ¿ La Utilización de FEC-GM como adyuvante de 3 dosis de 40 µg de vacuna contra HB consigue mayor seroprotección que placebo más 3 dosis de 40 µg de vacuna contra HB en pacientes con IRCT en hemodiálisis?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL: Evaluar la eficacia del FEC-GM para lograr seroprotección después de la vacunación contra HB en pacientes con IRC en hemodiálisis.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1.- Evaluar la proporción de pacientes con seroprotección mediante la determinación de los títulos de anticuerpos contra HB por ELISA, con o sin FEC G-M previo.

HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS NULA:

No hay diferencia en la respuesta inmune contra vacuna de HB recombinante en pacientes con IRC en hemodiálisis que reciben FEC G-M o placebo.

HIPÓTESIS ALTERNA:

Hay diferencia en la respuesta inmune contra vacuna de HB recombinante en pacientes con IRC en hemodiálisis que reciben FEC G-M o placebo.

PROGRAMA DE TRABAJO:

El estudio fue realizado en el departamento de Hemodiálisis del Hospital “ Humberto Torres Sangines ” Clinica # 30 IMSS de Mexicali.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Pacientes entre 14 y 75 años de edad con IRCT en hemodiálisis**
- **Ambos sexos**
- **Consentimiento por escrito**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Pacientes vacunados contra VHB**
- **Portadores de AgS HB**
- **Portadores de Anticuerpos anti-AgS HB.**
- **Sujetos portadores del VIH**
- **Adictos a drogas parenterales**
- **Embarazadas**

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- **Pacientes que no reciban el esquema de vacunación contra HB completo.**

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio prospectivo, aleatorio controlado.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Los pacientes fueron asignados al azar mediante una tabla de números aleatorios para recibir placebo más vacuna de hepatitis B o FEC GM más vacuna de hepatitis B. El primer grupo recibirá 5 ml de placebo por vía subcutánea 24 hrs antes de esquema de vacuna HB 40 ug/ml mensual 3 dosis (0, 1 y 2 mes) por vía IM en el deltoides y el segundo grupo recibirá FEC-GM 4-5 mg/kg vía subcutánea 24 hrs antes de esquema de vacuna HB 40 ug mensual por 3 dosis (0, 1 y 2 mes) por vía IM en el deltoides.

Un mes después de la última aplicación de la vacuna de Hepatitis B, se obtuvo 5 ml de sangre a los pacientes para la determinación de anticuerpos vs el antígeno de superficie del VHB. La titulación de anticuerpos (Técnica ELISA, ABBOT) de los sueros obtenidos se hará en el laboratorio del INNSZ. Se considerará seroprotección cuando los títulos de anticuerpos sean igual o mayor a 10 UI/ml.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Se utilizó la prueba T de Student pareada para variables continuas y la prueba exacta de Fisher para variables nominales, así como medias y porcentajes para los resultados. Se consideró una p de < 0.05 como significativa.

ASPECTOS ÉTICOS: El protocolo fue revisado y autorizado por el comité de ética del Hospital “ Humberto Torres Sangines ” Clínica # 30 IMSS y Hospital General de Mexicali. Se obtuvo consentimiento informado a cada uno de los pacientes participantes.

RESULTADOS:

10 pacientes recibieron placebo más vacuna HB y 10 pacientes FEC-GM más vacuna de hepatitis B. Solamente 18 pacientes completaron el estudio debido a que falleció uno de cada grupo. Las características demográficas de cada grupo fueron similares y no se mostró diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. (Tab. #1 y Figura #1)

Del grupo placebo + vacuna de HB 2 de 9 (22%) desarrollaron títulos seroprotectores de anticuerpos contra AgSHB, comparado con 4 de 9 (44%) del grupo que recibió FEC-GM+ vacuna de HB (Tab. #2 y Fig. #2). La diferencia no fué significativo desde el punto de vista estadístico. ($p= 0.30$)

El número de pacientes con nivel de Cr sérica mayor de 4 mg/dl fué alto en ambos grupos con predominio en el grupo placebo, 9 de 9 del grupo placebo Vs 6 de 9 del grupo con FEC-GM. Sin embargo, no hubo diferencia significativa. (Tab. #3 y Fig. #3)

Las medias de títulos de anticuerpos para cada uno de los grupos favoreció al Grupo FEC-GM siendo de 28.4 ± 38.4 UI/ml para este y 6.7 ± 7.3 UI/ml para placebo, sin embargo, esta tampoco fué significativo desde el punto de vista estadístico. (Fig #4)

Los efectos colaterales fueron similares en ambos grupos y son de categoría leve. Dos pacientes de cada grupo refirieron cefalea leve después de la primera dosis de vacuna de hepatitis B. Sin embargo, durante las siguientes aplicaciones no se refirió cefalea, ni otros efectos adversos.

DISCUSIÓN

Considerando el costo-beneficio que puede ofrecer el FEC GM como ayduvante de la vacuna de HB, aquel se postula como un fuerte candidato para prevenir el desarrollo de hepatitis. Actualmente no hay estudios que demuestren un tratamiento efectivo para Hepatitis B en pacientes con IRCT y por lo tanto hoy por hoy el mejor camino es la inmunización con la vacuna de HB. Las estrategias de tratamiento para este tipo de pacientes depende de muchos factores tales como: Estadio de la enfermedad hepática, comorbilidades agregadas, situación económica y si se encuentra en programa de trasplante renal. En este último caso existe alta incidencia de rechazo a trasplante cuando está insertado el virus B y se han propuesto algunas alternativas en cuyos objetivos aparte de erradicar el virus es evitar el desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. El interferón y lamivudina son los tratamientos mas utilizados sin embargo su tolerabilidad y eficacia son pobres (24). Por lo tanto considerando el problema que conduce la pobre eficacia del tratamiento y el gran desgaste económico, nosotros proponemos continuar buscando alternativas para lograr seroprotección contra virus B en este tipo de pacientes, y en la actualidad el FEC GM es uno de los más prometedores.

Con nuestros resultados consideramos que la tendencia en estos momentos es realizar vacunación para virus de hepatitis B en etapas tempranas de la Insuficiencia renal crónica (IRC) o en caso que ya se encuentren en IRCT intentar lograr un mejor índice de hemodialisis mientras se encuentran alternativas para lograr seroprotección con la vacuna de Hepatitis B. En nuestro país los pacientes con IRC o IRCT en hemodialisis no reciben vacuna contra virus hepatitis B y de acuerdo a la CDC todos los pacientes con IRC deben recibir dicha vacuna.

CONCLUSIONES:

Nuestros pacientes respondieron pobremente a la vacuna del virus hepatitis B aún utilizando el FEC G-M. La respuesta seroprotectora fue pobre, comparada con el ensayo de Unand y cols, pero aun favorecedora para el grupo FEC GM. Teniendo en cuenta los resultados arrojados en nuestro estudio se necesitan 107 pacientes para mostrar una diferencia significativa(20%). Atendiendo a este dato consideramos que se deberá continuar el trabajo incrementando el número de pacientes para poder demostrar la eficacia inmunopotenciadora del FEC GM.

Una de las causas que expliquen la pobre respuesta en este estudio comparado con el ensayo demostrado por Unand y Cols (3) es que se incluyeron pacientes con Insuficiencia renal crónica en etapa terminal (IRCT). Está bien establecido que una de las principales causas de falla a seroprotección después de vacuna con hepatitis B en pacientes con IRC son los niveles de creatinina sérica y el punto de corte que refieren algunos autores es de 4 mg/dl (23). En este estudio los 9 del grupo placebo y 6 de los 9 del grupo FEC-GM tuvieron creatinina sérica mayores a esta cifra, factor que podría explicar su pobre seroprotección.

La efectividad de la hemodiálisis mejora la respuesta a la vacuna de la hepatitis B y en nuestro estudio no pudo ser valorable de la mejor manera ya que la creatinina sérica no es el mejor marcador de dicha efectividad (11) . El índice de efectividad de hemodiálisis (Kt/V) es uno de los mejores métodos actualmente y en nuestros pacientes no lo obtuvimos, lo cual representa una limitante en la interpretación de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Stanley M. Lemon MD y Cols. Vaccine to prevent viral hepatitis. *New England J. Med.*, 1997; 336: 196-204.
- 2.- Ja Van Geelen y Cols. Immune Response to Hepatitis B vaccine in hemodialysis. *Nepron* 1987; 45: 216-218.
- 3.- Urnila Anandh and Cols. Granulocyte-Macrophage colony-Stimulation Factor as an adjuvant to Hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology.* 2000; 20: 53-56.
- 4.- Kappor D and Cols. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor enhances the efficacy of virus vaccine in previously unvaccinated hemodialysis patient. *Journal of Viral Hepatitis.* 1999;6: 405-409.
- 5.- Onyekachi Ifudu and Cols. Care of patients undergoing hemodialysis. *The New England Journal of Medicine.* 1998; 339: 1054-1062.
- 6.- Safary A. Andre F. Over a decade of experience with a yeast recombinant Hepatitis B vaccine. *Vaccine* 18:57-67, 2000.
- 7.- Center for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recommendations and Reports* 50(RR05);1-43, 2001.
- 8.- Sezer S, et al: Factor influencing response to Hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 32:607, 2000.
- 9.- Fraser GM, et al: Increasing serum creatinine and age reduce the response to Hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J. Hepatology.* 1994; 21(3):450-54.
- 10.- Kovacic V, et al: Efficient Haemodialysis improves the response to hepatitis B vaccine virus vaccination. *Intervirolgy.* 2002;45:172-76.
- 11.- Vlassopoulos D. Recombinant Hepatitis B vaccination in renal failure patients. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2003;4(2):141-51.

- 12.- Tokars, et al: Infections control in hemodialysis units. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2001;15(3):797-812.
- 13.- Descamps-Latscha B. The immune system in end-stage renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1993;2:883-91.
- 14.- DaRoza G. et al. Stage of chronic Kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;42:1184-92.
- 15.- Charest AF et al. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2000;36:976-82.
- 16.- Fabrizi F. et al. Hepatitis B virus infection in hemodialysis: recent discoveries. *J. Nephrol.* 2002;15:463-68.
- 17.- Propst T. et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: Comparison with the intramuscular vaccination. *Am.J. Kidney Dis.* 2004;43:910-17.
- 18.- Weinstein T. et al. Improved immunogenicity of a novel third-generation recombinant hepatitis B vaccine in patients with end-stage renal disease. *Nephron. Clin. Pract.* 2004;97:c67-72.
- 19.- Fabrizi F et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am.J. Kidney Dis.* 2001;38:1009-15.
- 20.- Farr M et al. Vaccination against Hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med. J.* 2002;78:538-40.
- 21.- Gimdt M et al. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Sem Nephrol.* 2002;22:340-50.
- 22.- Mc Nulty et al. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients a comparison of two vaccination schedules. *Vaccine* 2005;23:4142-47.
- 23.- Martijn A et al. Peripheral Blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for Hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney International* 2004;66:614-21.

24.- Sydney Tang et al. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2005;9:169-79.

25.- Norrella Kong et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney International* 2005;68:2298-2303.

26.- Ping-Nam Wong et al. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *Journal Of Gastroenterology and Hepatology* 2005;20:1641-51.

ANEROS

TABLA # 1 Características demográficas de los grupos.

	PLACEBO	FEC GM
Sexo Femenino.	6	7
EDAD (Años).	42.5	48.8
DM.	3	4
Tabaquismo	2	3
Creatinina (mg/dl).	8.9	7.2
Duración enfermedad.	2.3	2.3

FIGURA #1.

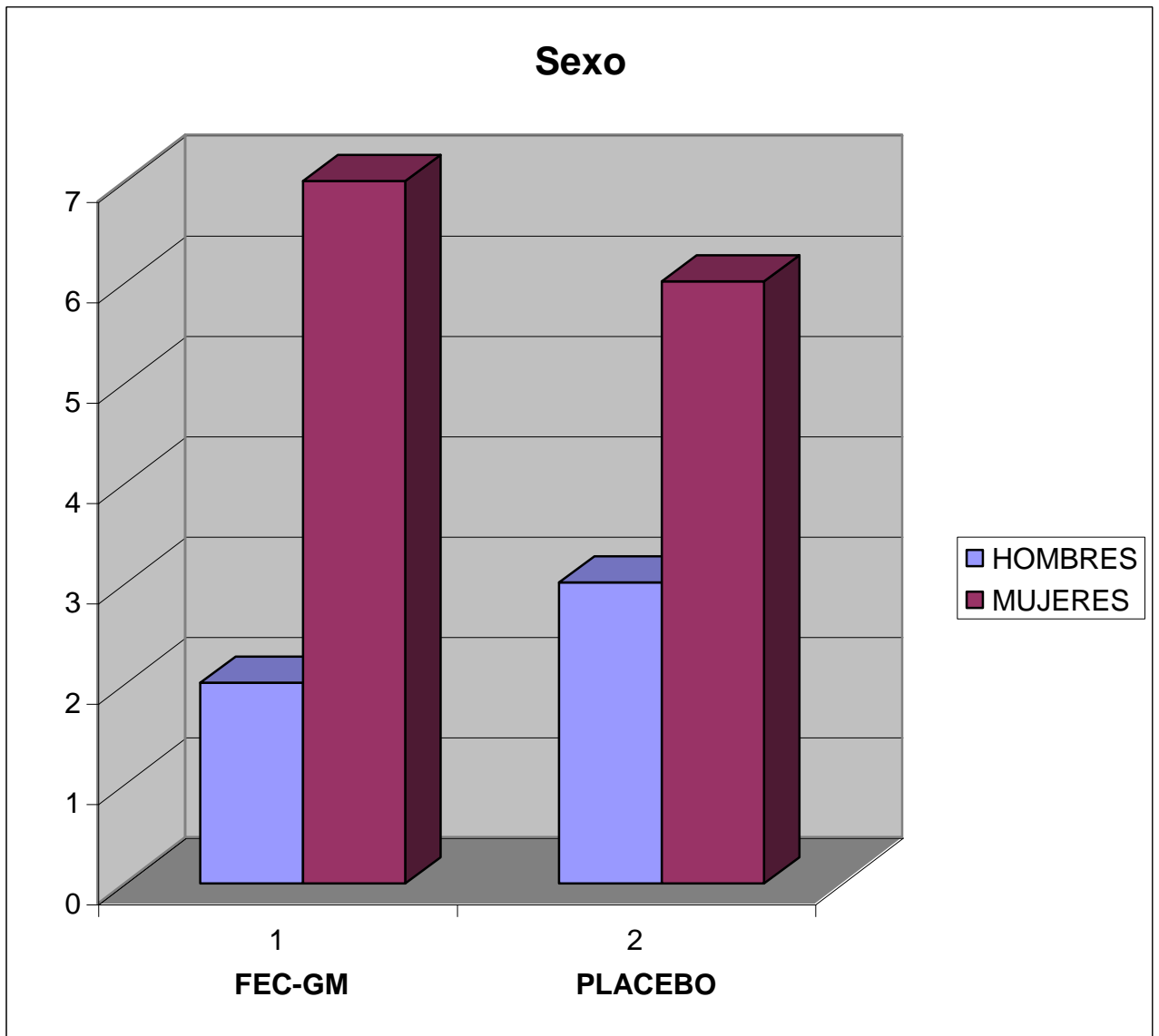


TABLA 2. Número de pacientes con seroprotección para cada grupo.

Títulos de anti-AgSHB	FEC G-M.	PLACEBO.
≥ 10 UI/ml.	4	2
<10 UI/ml	5	7
	9	9

P = 0.30

FIGURA#2. Porcentaje de seroprotección para cada grupo.

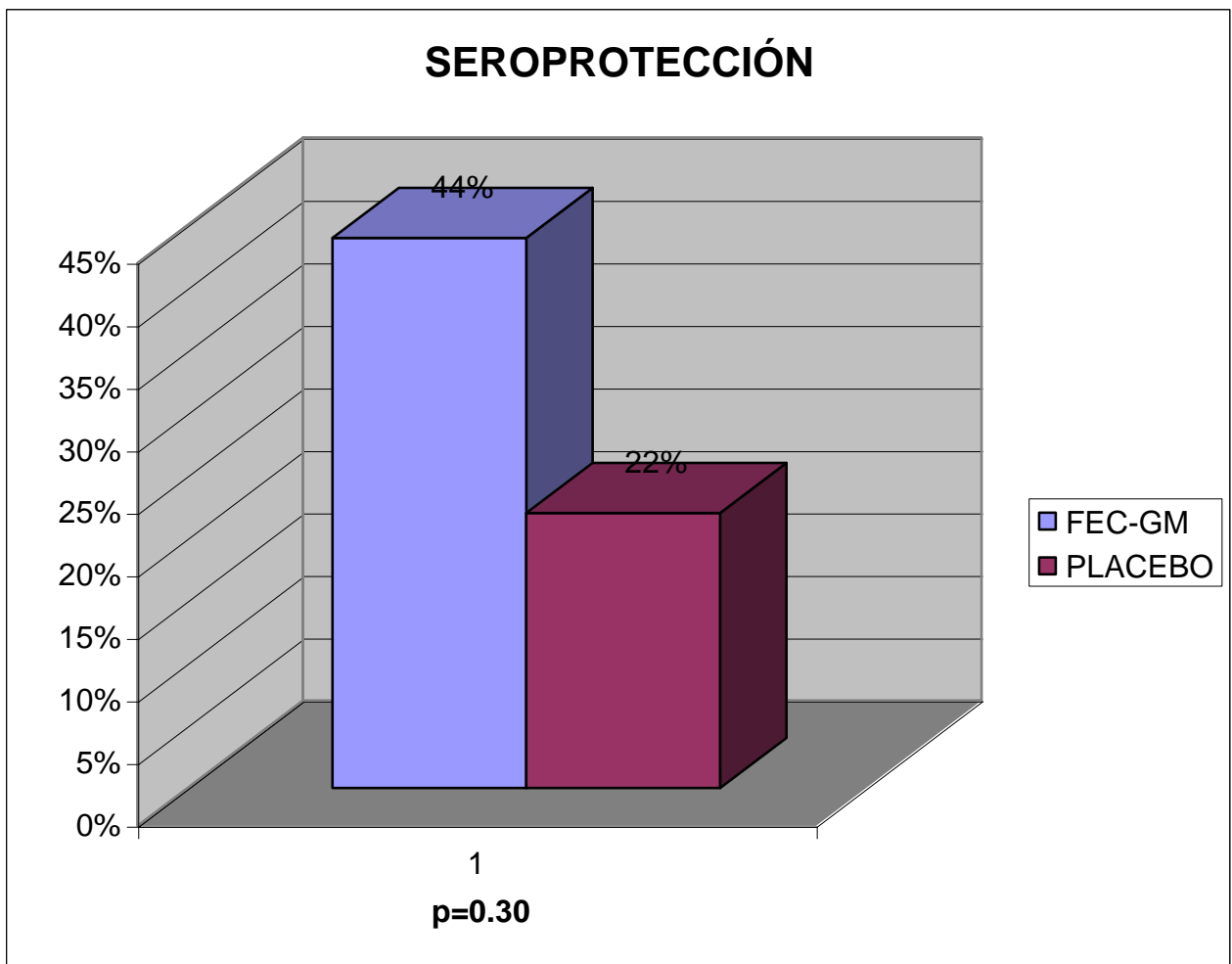


TABLA #3. Número de pacientes por cada grupo con niveles de Cr > 4mg/dl.

Cr. SÉRICA.	FEC-GM.	PLACEBO.
≥ 4 mg/dl	6	9
< 4 mg/dl	3	0
Total de pacientes	9	9

FIGURA # 3. Porcentaje de pacientes con Cr > 4mg/dl por cada grupo.

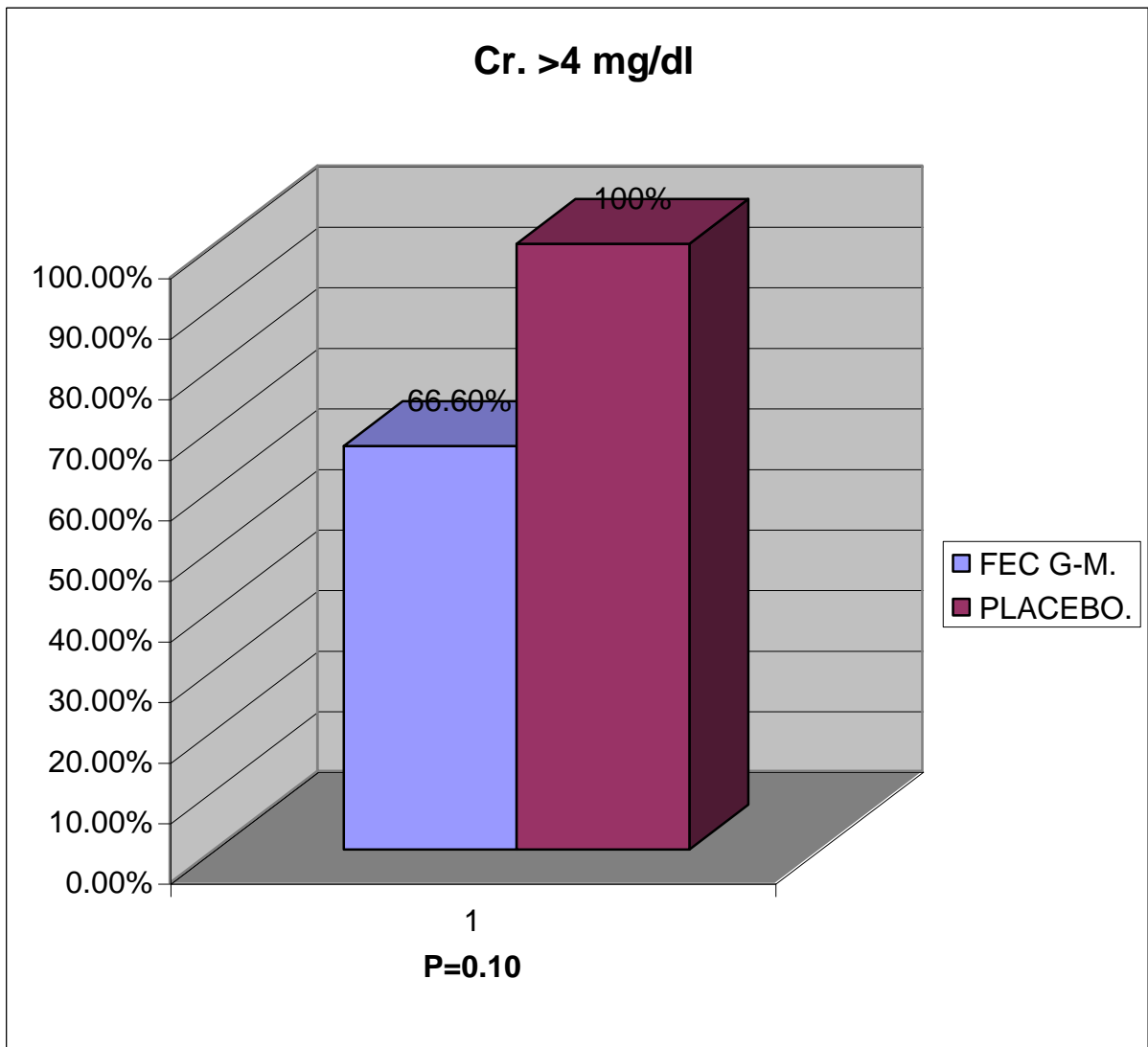


FIGURA #4. Medias de títulos de anticuerpos para cada grupo.

