

# Calendario de vacunas en la enfermedad renal crónica avanzada

G. Barril\* y J. L. Teruel\*\*

\*Hospital de La Princesa. Madrid. \*\*Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

### 1. VACUNACIÓN PARA LA HEPATITIS B

- a) Todos los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada cuya serología sea negativa para el HBsAg y el antiHBs serán vacunados contra la hepatitis B (*Nivel de evidencia: B*).
- b) Para las vacunas clásicas (Engerix B y HBVaxpro) la dosis de la vacuna en adultos es de 40 mcg (20 mcg en población pediátrica). Hay dos pautas de administración según la especialidad farmacéutica empleada: 0, 1 y 6 meses con HBVaxpro y 0, 1, 2 y 6 meses con Engerix B. Con la nueva vacuna Fendrix, la dosis es de 20 mcg y la pauta de 0, 1, 2 y 6 meses (*Nivel de evidencia: C*).
- c) El título de antiHBs será determinado 1-2 meses después de administrar la última dosis. En los enfermos en los que el título de anticuerpos sea inferior a 10 mUI/ml, se puede suministrar una dosis de refuerzo y comprobar la respuesta o realizar una segunda vacunación completa (*Nivel de evidencia: B*).
- d) En los enfermos respondedores, el nivel de anticuerpos será analizado al menos una vez al año. Si el título de antiHBs es menor de 10 mUI/ml, se administrará una dosis de recuerdo (*Nivel de evidencia: C*).

### 2. VACUNACIÓN PARA LA GRIPE

- a) Todos los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada serán vacunados cada año contra la gripe (*Nivel de evidencia: B*).
- b) La dosis y pauta de vacunación es la misma que la aconsejada en la población general (*Nivel de evidencia: C*).

### 3. VACUNACIÓN PARA EL NEUMOCOCO

- a) Se recomienda vacunar contra el neumococo a los enfermos con enfermedad renal crónica que tengan síndrome nefrótico o puedan ser en el futuro candidatos a trasplante renal (*Nivel de evidencia: B*).
- b) No hay evidencia de la utilidad clínica de la vacuna neumocócica en enfermos adultos con insuficiencia renal crónica, no trasplantados. Sin embargo algunas Comunidades Autónomas están recomendando la vacunación sistemática a la población de edad  $\geq 60$  años, edad en la que se encuentra un alto porcentaje de nuestros pacientes.
- c) Para mantener la inmunización es preciso revacunar cada 3-5 años.

### 4. OTRAS VACUNAS

- a) Se aconseja la vacunación contra la hepatitis A en pacientes con insuficiencia renal que tengan enfermedad hepática crónica o vayan a ser candidatos a trasplante renal (*Nivel de evidencia: C*).
- b) Las recomendaciones para la vacunación contra el tétanos y difteria son las mismas que en la población general (*Nivel de evidencia: C*).
- c) La vacuna contra la varicela está indicada en niños con enfermedad renal crónica, sobre todo si van a ser trasplantados (*Nivel de evidencia: B*). Aunque no hay evidencia de la utilidad de esta vacuna en adultos, se aconseja realizarla en los que puedan ser candidatos a trasplante renal y no tengan anticuerpos protectores.
- d) No hay evidencia de la utilidad clínica de la vacuna contra el estafilococo aureus.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Vacunas.

## SUMMARY

### 1. VACCINATION AGAINST HEPATITIS B

- a) All patients with chronic advanced renal disease and negative serology for HBsAg and antiHBs are to be vaccinated against hepatitis B (Evidence level: B).
- b) For classic vaccines (Engerix B and HBVaxpro) the adult vaccine dose is 40 mcg (20 mcg in the paediatric population). There are two dose regimens based on the medicinal product used: 0, 1 and 6 months with HBVaxpro and 0, 1, 2 and 6 months with Engerix B. With the new vaccine Fendrix, the dose is 20 mcg and the schedule 0, 1, 2 and 6 months (Evidence level: C).
- c) The antiHBs titre is to be measured 1-2 months after administration of the last dose. In patients whose antibody titres are below 10 mIU/mL, a booster may be administered, checking the response or administering a second full vaccination (Evidence level: B).
- d) In responders, antibody levels are to be tested at least once a year. If the antiHBs titre is below 10 mIU/mL, a booster is to be administered (Evidence level: C).

### 2. VACCINATION AGAINST INFLUENZA

- a) All patients with chronic advanced renal disease are to be vaccinated every year against influenza (Evidence level: B).
- b) The vaccination dose and regimen are the same as recommended for the general population (Evidence level: C)

## 3. VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCUS

- a) Vaccination against pneumococcus is recommended in patients with chronic renal disease associated with nephrotic syndrome or who may be future candidates for renal transplant (Evidence level: B).
- b) There is no evidence of the clinical value of the pneumococcal vaccine in adult patients with chronic renal failure, not transplanted. However, some regions are recommending routine vaccination in the population aged  $\geq 60$  years, the age of a high percentage of our patients.
- c) To maintain immunisation, revaccination is required every 3-5 years.

## 4. OTHER VACCINES

- a) Vaccination against hepatitis A is recommended in patients with renal failure associated with chronic liver disease or who are candidates for renal transplant (Evidence level: C).
- b) The recommendations for vaccination against tetanus and diphtheria are the same as for the general population (Evidence level: C).
- c) Chickenpox vaccine is indicated in children with chronic renal disease, particularly if they are candidates for transplant (Evidence level: B). Although there is no evidence of the value of this vaccine in adults, it is advisable to perform it in those who may be candidates for renal transplant with no protecting antibodies.
- d) There is no evidence of the clinical value of the vaccine against *Staphylococcus aureus*.

Key words: Chronic kidney disease. Vaccines.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica. La alteración de la inmunidad relacionada con la uremia, las prácticas terapéuticas invasivas y el tratamiento inmunosupresor tras el trasplante, son las principales circunstancias que pueden explicar el riesgo incrementado de infección que tienen estos enfermos.

La vacunación es una medida preventiva eficaz en determinadas infecciones, y sorprende la falta de generalización de su uso en los enfermos renales. Una posible justificación de esta actitud puede ser el convencimiento de la menor efectividad de las vacunas en estos pacientes.

Hay tres vacunas en las que la enfermedad renal crónica está considerada como una indicación de su aplicación en adultos: la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB), la vacuna de la gripe y la vacuna anti-neumocócica<sup>1,2</sup>. Otras vacunas como la del virus de la hepatitis A, tétanos, difteria, varicela y estafilococo, han sido utilizadas en estos enfermos con recomendaciones más restringidas y controvertidas<sup>3</sup>.

La gran mayoría de los datos referentes a la eficacia de estas vacunas proceden de estudios efectuados en enfermos tratados con hemodiálisis o con trasplante renal, por ser los grupos con mayor riesgo de infección. La información referente a otros estadios de la enfermedad renal crónica es menor, y las recomendaciones suelen hacerse por extrapolación de la experiencia obtenida en enfermos dializados o trasplantados.

## VACUNACIÓN PARA LA HEPATITIS B

El reservorio primario del VHB es la población infectada crónicamente, estimada en más de 350 millones de personas por la Organización Mundial de la Salud. El virus está presente en la sangre y fluidos corporales y tiene una alta capacidad infecciosa en personas no inmunizadas. La vacunación anti-VHB se ha revelado como una medida preventiva muy eficaz confiriendo protección a más del 90% de la población vacunada. La vacunación anti-VHB está incluida en el calendario de vacunaciones de los recién nacidos en España y se aconseja aplicarla a todos los adolescentes no vacunados previamente<sup>1</sup>.

Por lo que respecta a la vacunación de los enfermos renales, la mayoría de los estudios se ha realizado en pacientes tratados con hemodiálisis, por tratarse de una población con alto riesgo de infección por el VHB. Las medidas de aislamiento en enfermos dializados portadores del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y la disponibilidad de vacunas a partir de 1981, fueron medidas preventivas muy eficaces que condujeron a un descenso rápido de la incidencia y prevalencia de la infección por el VHB en las unidades de hemodiálisis.

La probabilidad de contagio por VHB en enfermos tratados con diálisis peritoneal parece ser baja. Hay que resaltar que el virus ha sido detectado en el líquido de intercambio peritoneal con el consiguiente riesgo de infección en contactos domiciliarios y personal sanitario. Esta circunstancia y la posibilidad de precisar posterior tratamiento con hemodiálisis, refuerzan la conveniencia de vacunar a pacientes en diálisis peritoneal.

La incidencia y prevalencia de infección por el VHB en los pacientes con enfermedad renal crónica no está establecida, aunque no parece ser muy diferente de la población general. Una medida prudente, recomendada en la Guía sobre Enfermedades víricas en Hemodiálisis<sup>4</sup>, consiste en inmunizar a todo este colectivo de enfermos, aunque la mayoría de ellos no llegará a precisar tratamiento con diálisis. Esta actitud está en consonancia con el objetivo de inmunización generalizada que se pretende conseguir con la vacunación neonatal. De hecho la enfermedad renal crónica está incluida entre las situaciones clínicas en las que está recomendada la vacunación anti-VHB en adultos<sup>1,2</sup>.

## Indicaciones de la vacunación contra la hepatitis B en la enfermedad renal crónica

Igual que en los enfermos tratados con diálisis, la vacunación anti-VHB está indicada en todos los pacientes con enfermedad renal crónica que sean HBsAg negativos y que no tengan inmunidad natural protectora por contacto con el virus. Para conocer el estado de inmunidad previo es necesaria la determinación del HBsAg, antiHBc y antiHBs. Según el resultado podemos establecer 7 situaciones clínicas diferentes:

Situación 1. HBsAg positivo, antiHBc positivo y antiHBs negativo: Infección por el VHB (aguda si el anticuerpo antiHBc es IgM y crónica si es IgG).

Situación 2. HBsAg positivo, antiHBc positivo y antiHBs positivo: Situación rara, compatible con infección crónica con

baja respuesta de anticuerpos incapaz de aclarar el HBsAg, o reinfección por un mutante de VHB.

Situación 3. HBsAg positivo, antiHBc negativo y antiHBs negativo: Falso positivo por reactividad inespecífica, vacunación anti-VHB en las tres semanas previas o infección por un mutante de VHB.

Situación 4. HBsAg negativo, antiHBc positivo y antiHBs positivo: Infección pasada con inmunidad natural protectora.

Situación 5. HBsAg negativo, antiHBc negativo y antiHBs positivo: Situación típica del sujeto vacunado con buena respuesta a la vacunación.

Situación 6. HBsAg negativo, antiHBs negativo y antiHBs negativo: Enfermo susceptible de ser infectado por el VHB y candidato por excelencia a la vacunación.

Situación 7. HBsAg negativo, antiHBc positivo y antiHBs negativo: Situación relativamente frecuente, compatible con varias posibilidades:

- infección reciente por el VHB en fase de recuperación antes de la aparición en sangre del antiHBs;
- infección crónica con tasa baja de HBsAg circulante indetectable con los métodos habituales (se ha observado en casos de coinfección por el virus de la hepatitis C) o infección por cepa mutante;
- infección pasada resuelta con tasa baja de antiHBs.

La determinación de IgM antiHBc y DNA VHB puede ayudar a clarificar este estado: la existencia de IgM antiHBc es sugestiva de la primera posibilidad y la detección DNA VHB circulante es indicativa de la segunda. La vacunación de estos casos también puede ayudar a su catalogación: la aparición de antiHBs tras la vacunación confirma que se trata de la tercera posibilidad.

Los enfermos candidatos a la vacunación anti-VHB son los comprendidos en las situaciones 6 y 7.

El Advisory Committee on Immunization Practices de Estados Unidos (ACIP) considera que es preferible proceder a la vacunación de los enfermos renales sin hacer serología previa y el estudio serológico completo del VHB hacerlo en los casos que no respondan a la vacunación, para identificar aquellos con infección crónica<sup>2</sup>.

### Vacunas disponibles y pauta de vacunación

Hay tres vacunas disponibles en España: Engerix-B (Glaxo Smith Kline) HBVaxpro (Aventis Pasteur MSD) y Fendrix (Glaxo Smith Kline). La vacuna Fendrix ha sido autorizada recientemente y es específica para enfermos con insuficiencia renal crónica. Las tres vacunas contienen antígeno de superficie purificado del VHB obtenido por ingeniería genética en una cepa de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*; la vacuna Fendrix contiene un adyuvante (lípidos A monofosforilado) para aumentar su capacidad inmunogénica.

Las vacunas de las que se tiene amplia experiencia son la Engerix B y la HBVaxpro. Ambas son seguras, y ninguno de los diversos efectos secundarios atribuidos a las mismas han sido confirmados<sup>5</sup>.

Para adultos y adolescentes sanos, la dosis recomendada en la ficha técnica de cada vacuna es de 20 mcg en la vacuna Engerix-B y de 10 mcg en la vacuna HBVaxpro. La pauta habitual es de tres dosis (0-1-6 meses), por vía intramuscular en el músculo deltoides. En aquellos casos en los que se precise una inmunización rápida hay pautas cortas (tres dosis en dos meses, o incluso tres dosis en un mes) con dosis de recuerdo a los 12 meses. El Ministerio de Sanidad y Consumo en su informe sobre Vacunación de Adultos del año 2004 indica que las dosis recomendadas por cada fabricante son intercambiables, y aconseja la pauta de 0-1-6 meses para ambas vacunas<sup>1</sup>.

Para los enfermos tratados con diálisis y en general para todos los casos con alteración de la respuesta inmune, la dosis recomendada para ambas vacunas es de 40 mcg en el paciente adulto. La pauta de administración es diferente: 0-1-2-6 meses para la vacuna Engerix-B y la habitual de 0-1-6 meses para la vacuna HBVaxpro<sup>4</sup>. La vacuna Engerix-B no tiene presentación galénica de 40 mcg por lo que hay que administrar dos viales de 20 mcg en cada dosis.

No hay dosis ni pautas establecidas en la enfermedad renal crónica para los distintos grados de función renal. Se puede asumir que todos estos enfermos están incluidos en el grupo de pacientes con alteración de la respuesta inmune y deben ser tratados con la dosis de 40 mcg en el adulto<sup>6</sup>. Así se aconseja en las guías clínicas de vacunación<sup>1,2</sup>. En un estudio no se observó diferencia entre la dosis de 20 y la de 40 mcg<sup>7</sup>. En población infantil con insuficiencia renal, se han obtenidos buenos resultados con tres dosis de 20 mcg<sup>8</sup>.

La vacuna Fendrix, de reciente aparición, es específica para enfermos con insuficiencia renal crónica (prediálisis o diálisis) a partir de los 15 años de edad. El vial contiene 20 mcg de antígeno de superficie del VHB de la hepatitis B y la pauta de administración es de cuatro dosis (0-1-2-6 meses), por vía intramuscular en músculo deltoides.

### Eficacia de la vacunación

Un título de antiHBs  $\geq 10$  mUI/ml es aceptado por la comunidad científica como nivel protector, y es indicativo de respuesta a la vacunación con seroconversión. La vacuna anti-VHB es muy eficaz, por lo que hay controversia sobre la conveniencia de determinar de forma rutinaria el título de anticuerpos post-vacunación en la población general<sup>9</sup>. Hay dos situaciones en las que es necesario conocer la respuesta a la vacunación: en aquellas personas en las que el conocimiento de su estado inmune frente al VHB es relevante en la toma de decisiones<sup>2</sup> y en pacientes inmunodeprimidos cuya respuesta a la vacuna es menor<sup>9</sup>. Los enfermos renales están incluidos en las dos categorías, por lo que se aconseja realizar una determinación del nivel de antiHbs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna<sup>2,10</sup>.

Con las vacunas clásicas (Engerix B y HBVaxpro), la respuesta a la vacunación en enfermos con insuficiencia renal es inferior a la obtenida en la población general, tanto en lo que

se refiere a la tasa de seroconversión como al título de anticuerpos conseguido. En el grupo de enfermos tratados con diálisis la tasa de seroconversión es muy variable y oscila entre el 40 y el 80%<sup>11</sup>, sin observarse diferencias según la modalidad de tratamiento (hemodiálisis o diálisis peritoneal)<sup>12</sup>.

La vacunación del enfermo antes de comenzar con diálisis aumenta la tasa de respuesta, aunque ésta sigue siendo inferior a la conseguida en la población general. Se ha observado que la respuesta a la vacuna es inversamente proporcional al grado de disminución de la función renal<sup>6</sup> por lo que es aconsejable efectuar la vacunación en etapas iniciales de la enfermedad renal crónica.

La experiencia con la vacuna Fendrix es limitada, pero los datos disponibles indican que la tasa de seroconversión, el nivel de anticuerpos conseguidos y la duración de los mismos, son superiores a los conseguidos con las vacunas tradicionales<sup>13</sup>.

En los enfermos con mala respuesta (título de antiHBs < 10 mUI/ml) hay dos alternativas: administrar una dosis adicional de vacuna y determinar a continuación el título de anticuerpos, o repetir una nueva pauta de vacunación completa. La segunda alternativa es la que recomienda actualmente el ACIP por ser más práctica<sup>2</sup>.

Para los casos que no responden a la revacunación se han probado otros procedimientos de inmunización: dosis repetidas de vacuna por vía intradérmica, uso de diversos adyuvantes para aumentar la respuesta inmunológica o utilización de nuevas vacunas<sup>14-16</sup>. Ninguna de estas pautas está universalmente aceptada y los resultados están pendientes de confirmación.

### Duración de la inmunidad

El título de anticuerpos suele disminuir tras la vacunación. En los individuos inmunocompetentes existe memoria inmunológica capaz de proteger contra la infección por el VHB aunque el título de anticuerpos descienda por debajo de 10 mUI/ml. Por este motivo en la población general no está recomendada ni la monitorización serológica ni la administración de dosis de recuerdo<sup>1,9</sup>.

En enfermos dializados, la protección contra el VHB puede desaparecer cuando el título de antiHBs sea inferior a 10 mUI/ml<sup>17</sup>. En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada se aconseja realizar controles del título de anticuerpos al menos cada 12 meses, incluso en aquellos enfermos que no hubieran sido vacunados por tener inmunidad natural<sup>18</sup>, y dar una dosis de recuerdo si es menor de 10 mUI/ml para comprobar memoria inmunológica<sup>2,9</sup>.

A pesar de la indicaciones reiteradas en las guías clínicas sobre la utilidad de la vacuna anti-VHB y la conveniencia de administrarla en el periodo prediálisis, la tasa de vacunación en enfermos dializados en el Reino Unido y en Estados Unidos, está lejos de ser universal<sup>19,20</sup>.

### VACUNACIÓN PARA LA GRIPE

La vacuna antigripal provoca una menor respuesta de anticuerpos en los enfermos renales, pero hay datos epidemiológicos que apoyan su eficacia clínica. El antecedente de vacu-

nación contra la gripe se asocia a un menor riesgo de hospitalización y de mortalidad en los pacientes tratados con hemodiálisis o con diálisis peritoneal<sup>21</sup>. En enfermos trasplantados, la prevención de la enfermedad es similar a la conseguida en un grupo control sano<sup>22</sup>.

Aunque no hay datos disponibles sobre los resultados en enfermos renales no dializados, las guías de vacunación incluyen a la enfermedad renal como una indicación de la vacuna antigripal<sup>1,2,10</sup>. La pauta es la misma que la de la población general: vacunación anual con las cepas que hayan sido previamente seleccionadas<sup>1</sup>.

A pesar de estar recomendada por el ACIP, y de ser una vacuna que no precisa modificación de dosis ni de pauta, menos de la mitad de los enfermos con insuficiencia renal avanzada son vacunados contra la gripe en Estados Unidos<sup>23</sup>. En España, los programas de vacunación contra la gripe son realizados por los servicios de Atención Primaria. Hay que aconsejar a todos los pacientes con enfermedad renal crónica que soliciten su inclusión en las campañas de vacunación anual.

### VACUNACIÓN PARA EL NEUMOCOCO

El síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica y el trasplante renal son tres situaciones clínicas en las que se aconseja la administración de la vacuna antineumocócica por estar asociadas a un mayor riesgo de sufrir una enfermedad neumocócica invasiva<sup>2</sup>.

Hay dos tipos de vacunas anti-neumocócica: la vacuna de polisacáridos que contiene 23 serotipos de neumococo, es la más conocida y de la que se posee más experiencia, y la vacuna proteica conjugada, que contiene 7 serotipos de neumococo y es más inmunogénica en neonatos sanos. En enfermos renales la mayoría de datos disponibles corresponde a la vacuna de polisacáridos.

La vacunación anti-neumocócica sistemática ha mostrado eficacia clínica en niños con síndrome nefrótico y en enfermos con trasplante renal: su uso se ha relacionado con una disminución de los episodios de enfermedad neumocócica invasiva<sup>24</sup>. La utilidad en otras situaciones de enfermedad renal crónica está por determinar. Algunas Comunidades Autónomas de España están recomendando la vacunación sistemática a la población con edad  $\geq$  60 años<sup>1</sup>, edad en la que se encuentra un alto porcentaje de nuestros pacientes.

La dosis es la habitual, pero el título de anticuerpos alcanzado en los enfermos renales es menor y la velocidad de desaparición más rápida. Por esta razón, se aconseja la revacunación de forma rutinaria cada 3-5 años<sup>1,3</sup>.

Aunque el ACIP recomienda la inmunización contra el neumococo en los enfermos renales desde el año 1989, el seguimiento de esta indicación en Estados Unidos ha sido muy escasa<sup>23</sup>.

### OTRAS VACUNAS

La enfermedad renal crónica avanzada no constituye *per se* una indicación específica de vacunación contra la hepatitis A. Está recomendada en pacientes con enfermedad hepática crónica por el riesgo de sufrir una hepatitis fulminante en caso de

sobreinfección por el virus de la hepatitis A y en enfermos candidatos a trasplante renal<sup>1</sup>. La pauta es la misma que en la población general (dos dosis espaciadas 6-18 meses) pero no hay información ni sobre su eficacia ni sobre la duración de la respuesta.

El tétanos y difteria son enfermedades raras en nuestro entorno. Las indicaciones de vacunación son las mismas que en la población general aunque la respuesta es menor<sup>9</sup>.

El virus de la varicela puede ocasionar una infección diseminada potencialmente mortal en enfermos trasplantados, pero no parece constituir un problema relevante en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. En niños con insuficiencia renal, la vacunación es segura y eficaz y se recomienda hacerla según el calendario habitual<sup>25</sup>. Aunque no hay datos suficientes sobre la utilidad de la vacunación en adultos con enfermedad renal crónica avanzada, se aconseja realizarla en los enfermos que en el futuro vayan a ser candidatos a trasplante renal y no tengan anticuerpos protectores<sup>3,26</sup>. La pauta es de dos dosis espaciadas 4-8 semanas. Se ha sugerido que la vacunación contra la varicela en enfermos que ya han pasado la infección, podría disminuir la incidencia de episodios de herpes zoster post-trasplante, pero es un hallazgo que está por confirmar<sup>3</sup>.

Las infecciones por estafilococo aureus son complicaciones frecuentes e importantes en enfermos sometidos a tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal. Se han desarrollado varios intentos de vacuna con gérmenes inactivos y más recientemente con polisacáridos de la cápsula. Hay estudios de vacunación en enfermos en diálisis peritoneal sin objetivarse eficacia clínica<sup>27</sup> y en enfermos tratados con hemodiálisis en los que se observó una disminución limitada en el tiempo de los episodios de bacteriemia<sup>28</sup>. No hay datos disponibles del uso de la vacuna en enfermos no dializados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio Sanidad y Consumo. Vacunación en Adultos. Año 2004. (<http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>)
- CDC: Guidelines for Vaccinating. Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. June 2006. ([http://www.cdc.gov/nip/publications/dialysis\\_guide.pdf](http://www.cdc.gov/nip/publications/dialysis_guide.pdf))
- Janus N, Vacher L-V, Karie S, Ledneva E, Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 800-807.
- Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM<sup>9</sup>, Caramelo C, Carrasco M, Carreño V, Espinosa M, García Valdecasas J, Górriz JL, López M<sup>9</sup>D, Martín L, Ruiz P, Teruel JL. Guía sobre Enfermedades Viricas en Hemodiálisis. *Nefrología* 2004; XXIV (N<sup>9</sup> Extraordinario II): 43-66.
- Zuckerman JN: Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006; 78: 169-177.
- DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, Kiaii M, Taylor PA, Levin A. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: Early is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-1192.
- McNulty CA, Bowen JK, Williams AJ. Hepatitis B vaccination in pre-dialysis chronic renal failure patients: a comparison of two vaccination schedules. *Vaccine* 2005; 23: 4142-4147.
- Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan ISF, Mendelman P, Bailey SM, Burns JL, Hogg RJ, from the Southwest Pediatric Nephrology Group: response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 365-372.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-565.
- European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl. 7): 72-87.
- Lacson E, Teng M, Ong J, Vienneau L, Ofsthun N, Lazarus JM. Antibody response to Engerix-B and Recombivax-HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2005; 9: 367-375.
- Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S, Martins P. Meta-analysis: the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1105-1112.
- Kong N, Tong Ch, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, Vilella A, De Juanes JR, Arrazola P, Calbo-Torrecillas F, López de Novales E, Hamtiaux V, Lievens M, Stoffel M. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2298-2303.
- Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 497-506.
- Pérez García R, Pérez García A, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Álvarez Mon M. AM3 (Imunoferrón) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1845-1852.
- Weinstein T, Chagnac A, Boaz M, Ori Y, Herman M, Zevin D, Schmilovitz-Weiss H, Gafter U. Improved immunogenicity of a novel third-generation recombinant hepatitis B vaccine in patients with end-stage renal disease. *Nephron Clinical Practice* 2004; 97: c67-c72.
- Peces R. Inmunización frente a la hepatitis B y persistencia de memoria inmunológica. *Nefrología* 2002; XXII: 503-506.
- Charest AF, Grand'Maison A, McDougall J, Goldstein MB. Evolution of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003 Dec; 42 (6): 1193-1199.
- Ray S, Samuel T, Hawker J, Smith S. Hepatitis B immunisation in renal units in the United Kingdom: questionnaire study. *BMJ* 2002; 877-878.
- Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
- Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738-743.
- Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernández-Pérez C, González MJ, Mariano A, González J, Figueredo MA, Martín JM, Paniagua V, Fereres J, Gómez de la Concha E, Barrientos A: Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation* 2000; 69: 436-439.
- Kausz AT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, Gilbertson DT. General medical care among patients with chronic kidney disease: opportunities for improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3092-3101.
- Robinson J. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease —What is the data? *Am J Nephrol* 2004; 24: 402-409.
- Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes DA, Borcklebank TJ, Judd BA, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Smith PA, Corbett G. Immunization against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. Trans-Pennine Paediatric Nephrology Study Group. *Arch Dis Child* 2000; 82: 141-143.
- Rodríguez-Moreno A, Sánchez-Fructuoso AI, Calvo N, Ridao N, Conesa J, Marqués M, Prats D, Barrientos A. Varicella infection in adult renal allograft recipients: experience at one center. *Transplant Proc* 2006; 38: 2416-2418.
- Poole-Warren LA, Hallett MD, Hone PW, Burden SH, Farrell PC. Vaccination for prevention of CAPD associated staphylococcal infection: results of a prospective multicentre clinical trial. *Clin Nephrol* 1991; 35: 198-206.
- Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordóñez J, Yeoh H, Law D, Robbins JB, Schneerson R, Muenz L, Fuller S, Johnson J, Fireman B, Alcorn H, Naso R. Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Eng J Med* 2002; 346: 491-496.