

Diálisis y cáncer

N. R. Robles, R. Calero y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

Es bien conocido que la incidencia de neoplasias en receptores de trasplante renal está aumentada¹⁻⁴. Por el contrario, continúa siendo objeto de debate si la insuficiencia renal crónica representa o no un verdadero factor de riesgo en pacientes no sometidos a tratamiento inmunosupresor⁵.

Matas y cols. en 1975⁶ comprobaron que la incidencia de tumores en la población de enfermos que recibía tratamiento con diálisis estaba siete veces aumentada respecto a la esperada para la población general. En total se hallaron 10 tumores en nueve pacientes sobre 646 enfermos en diálisis estudiados. Las neoplasias encontradas eran en su mayoría tumores mesenquimatosos comunes (por ejemplo, cáncer de mama y riñón) y en todos los casos se trataba de pacientes que no habían recibido trasplantes renales ni medicación inmunosupresora por su enfermedad renal primaria. Los mismos autores confirmaron más adelante este hallazgo en nuevas series: tres casos más en una serie de 250 pacientes, y aún más adelante, ocho casos más^{6, 7}.

Resultados similares han ofrecido numerosos estudios realizados con posterioridad⁸⁻²². El estudio publicado por el Registro de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante^{13, 14} ha encontrado una incidencia anual de cáncer en pacientes en diálisis en torno al 0,9 %. No obstante, algunas series no han hallado en modo alguno que exista realmente este aumento de incidencia²³⁻²⁵ o solamente han encontrado un incremento de algún tipo histológico particular de tumores²⁶.

Experimentalmente se ha demostrado que las ratas a las que se ha producido insuficiencia renal crónica son más proclives al crecimiento tumoral. Cuando ratas en dicha situación son sometidas a la inyección subcutánea de células de estirpe tumoral, el tumor alcanza mayor tamaño y las metástasis son mucho más frecuentes y numerosas que en las ratas controles no urémicas²⁷.

Se conoce que los pacientes en hemodiálisis por uremia terminal de cualquier etiología diferente a la poliquistosis renal desarrollan con frecuencia quistes


renales múltiples y que a menudo estos quistes son asiento de tumores renales²⁸⁻³⁰. Este proceso se ha encontrado también en personas que no habían iniciado hemodiálisis³¹ o tratadas con diálisis peritoneal³². La etiología del proceso es desconocida y podría ser responsable, al menos parcialmente, del aumento de incidencia de tumores en diálisis^{29, 30, 32}. Sin embargo, en la gran mayoría de las series publicadas^{7-17, 19-22} no se ha podido encontrar que el cáncer de riñón se asocie especialmente a la diálisis crónica.

Tampoco se ha comprobado que exista asociación con otro tipo histológico o una localización privilegiada en la insuficiencia renal crónica, diferencia de las neoplasias que aparecen después del trasplante renal¹⁻⁴. Como excepción, Kinleyn y cols.²¹ comunicaron una incidencia elevada de linfomas no Hodgkin que no ha sido confirmada por otras series⁶⁻²². En el estudio del Registro de Diálisis de Australia y Nueva Zelanda³³ se halla una incidencia muy elevada de tumores epiteliales, pero esta elevada frecuencia de neoplasias cutáneas es típica de la población de origen anglosajón en Oceanía y, por tanto, difícilmente atribuible a la diálisis. En el informe del Registro de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante^{13, 14} no se apreciaron preferencias en la localización de los tumores en los varones dializados. Por el contrario, en las mujeres se demostró una elevada incidencia de neoplasias del tracto urinario. Este hallazgo fue atribuido por los autores a la presencia en el grupo estudiado de numerosas enfermas que habían iniciado diálisis por insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía por consumo de analgésicos¹³.

Más recientemente, Port y cols.¹⁸ observan un aumento de incidencia de tumores invasivos de cuatro tipos: riñón, cuerpo uterino, mieloma múltiple y cáncer de próstata; asimismo, la incidencia de neoplasias *in situ* era cuatro veces mayor que la esperada, incluyendo aumentos significativos en los tumores más frecuentes en la población general, como son lengua, pulmón y colon.

¿Qué factores predisponen a los pacientes en diálisis a la aparición de una neoplasia? Numerosos factores han sido culpados con mayor o menor fuerza de esta situación, pero el empeoramiento de la capacidad inmunológica del enfermo urémico ha recibido especial atención. Los enfermos dializados padecen una importante inmunodepresión, este estado afecta

Correspondencia: Dr. N. R. Robles Pérez.
Sección de Nefrología.
Hospital Regional Infanta Cristina.
Ctra. de Portugal, s/n.
06080 Badajoz.



El primer inhibidor
de acción prolongada
del enzima conversor
de angiotensina

Los ensayos clínicos
demostraron mayor
eficacia que atenolol⁽¹⁾
y nifedipina⁽²⁾ para
reducir la presión
arterial.

dosis
única diaria

INDICACION Y COMPOSICION: RENITEC* (maleato de enalapril, MSD) es un derivado de L-prolina. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente, y posteriormente se hidroliza a enalaprilato, el cual es un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina altamente activa, de larga duración de acción y sin grupo sulfhidrilo. RENITEC 5 mg: Maleato de enalaprilato 5 mg; Lactosa y otros excipientes c.s.p.: 1 comprimido. RENITEC 20 mg: Maleato de enalaprilato 20 mg; Lactosa y otros excipientes c.s.p.: 1 comprimido. **INDICACIONES:** Todos los casos de hipertensión esencial, hipertensión renovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. **MODALIDAD DE ADMINISTRACION:** RENITEC se debe administrar únicamente por vía oral y su absorción no se ve afectada por la comida. La dosis usual diaria varía desde 10 a 40 mg en todas las indicaciones, administrada en 2 o 3 tomas al día. Esta dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. Hasta la fecha, la máxima dosis estudiada en el hombre es de 80 mg al día. **Hipertensión:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg (2.5-5 mg en la hipertensión renovascular), administrada una vez al día. En pacientes de 65 años o mayores, la dosis inicial recomendada es de 2.5 mg. La dosis usual de mantenimiento es de un comprimido de 20 mg una vez al día. En pacientes hipertensos que están siendo tratados con diuréticos, el tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con RENITEC. Si no fuese posible, la dosis inicial de RENITEC debe ser baja de 2.5 a 5 mg. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva:** Generalmente, los intervalos de dosificación de enalapril deben prolongarse, o bien reducirse la dosis. Las dosis iniciales recomendadas son las siguientes: aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y mayor de 30 ml/min (5 mg/día); aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min (2.5-5 mg/día); aclaramiento de creatinina menor de 10 (2.5 mg en los días de diálisis) y mayor de 10 (5 mg en los días de diálisis). Los días en que los pacientes no estén en diálisis, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva:** La dosis usual de RENITEC en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debe ser de 2.5 a 5 mg y se debe administrar bajo estricta supervisión médica. Si es posible debe reducirse la dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg, administrada en dosis únicas o divididas. Esta dosis debe alcanzarse por incrementos graduales tras la dosis usual, y puede llevarse a cabo en un período de 2 a 4 semanas o más rápidamente si la presencia de síntomas residuales de insuficiencia cardíaca lo indican. Antes y después de comenzar el tratamiento con RENITEC debe controlarse estrechamente la presión arterial y la función renal (ver Precauciones). **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** RENITEC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco. **Hipertensión Sintomática:** Fue observado un descenso de la presión arterial en el curso del tratamiento con RENITEC. En los pacientes hipertensos la hipotensión es más frecuente cuando existe depleción de volumen. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca. Si se desarrollase hipotensión debe colocarse al paciente en posición supina y puede ser necesario administrarle líquido oral o suero fisiológico, por vía intravenosa. Una hipotensión transitoria no es una contraindicación de dosis ulteriores, que pueden administrarse habitualmente después de la expansión de volumen. Si la hipotensión se hiciera sintomática debe ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con RENITEC. **Función renal:** En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal solitaria, se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina séricas, especialmente con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia de enfermedad renal, han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios, en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró RENITEC concomitantemente con un diurético. En estos casos debe ser necesario entonces reducir la dosis de RENITEC o suspender el diurético. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hipotensión tras el comienzo del tratamiento con RENITEC puede llevar a un ulterior deterioro de la función renal. En esta situación, se ha observado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible. **Cirugía/Anestesia:** En pacientes que van a sufrir una cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la liberación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si apareciera hipotensión y se considerase secundaria a este mecanismo, puede ser corregida por expansión de volumen. **Potasio sérico:** El potasio sérico generalmente permanece dentro de los límites normales. En pacientes con insuficiencia renal, la administración de RENITEC puede llevar a elevaciones de potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y/o en pacientes que toman medicamentos que ahorran potasio. **Empleo en el embarazo y Madres Lactantes:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se conoce si RENITEC se excreta por la leche materna. Existe un riesgo potencial de hipotensión fetal, bajo peso al nacer y descenso de la perfusión renal o anuria en el feto tras la exposición uterina a los inhibidores de la enzima de conversión. **Empleo en Pediatría:** RENITEC no se ha estudiado en niños. **Advertencias:** La especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes, originando cuadros de diarreas complicadas con infección intestinal, náuseas, vómitos y acidosis. De presentarse esos síntomas deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento. **INCOMPATIBILIDADES:** No se han descrito. **INTERACCIONES:** Puede ocurrir un efecto aditivo cuando se emplea RENITEC conjuntamente con otros fármacos antihipertensivos. No se recomienda la utilización de suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, ya que pueden producirse elevaciones significativas de potasio sérico. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** RENITEC ha demostrado ser generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más comúnmente descritos fueron sensación de inestabilidad y cefalea. En el 2-3% de los pacientes se observaron efectos secundarios con una incidencia menor del 1%: hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea seca persistente. En casos individuales se ha descrito edema angioedematoso, con hinchazón de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe (ver Precauciones). En estos casos debe suspenderse RENITEC e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas apropiadas. Se observaron alteraciones en los parámetros estándar de laboratorio con la administración de RENITEC, que fuesen de significación clínica. Se han observado incrementos en la hemoglobina sérica, reversibles con la suspensión de RENITEC. Se han descrito en pocos casos disminuciones en la hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitos, así como en las enzimas hepáticas, pero no se ha establecido una relación causal con RENITEC. **INDICACION Y SU TRATAMIENTO:** Existen datos limitados respecto a la sobredosificación. La acción más probable de sobredosificación debe ser hipotensión, que puede ser tratada, si es necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser eliminado de la circulación sistémica por medio de hemodíalisis. **PRESENTACION:** RENITEC 5 se presenta en envases de 10 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 5 mg de maleato de enalaprilato (P.V.P. (IVA) 378 Ptas.). RENITEC 20 se presenta en envases de 60 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 5 mg de maleato de enalaprilato (P.V.P. (IVA) 2.268 Ptas.). RENITEC 20 se presenta en envases de 28 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 20 mg de maleato de enalaprilato (P.V.P. (IVA) 3.801 Ptas.).

PARA OBTENER INFORMACION MAS DETALLADA, POR FAVOR CONSULTE AL DELEGADO DE MSD EN SU ZONA. INFORMACION BASICA DEL PRODUCTO.

GRAFIA:
 G. J. et al.: Enalapril in moderate to severe hypertension: A comparison with atenolol. *British J. Clinical Pharm.* 21, pp: 489-495, 1986.
 J. J. et al.: Comparative effects of enalapril and nifedipine retard in mild to moderate essential hypertension: multicenter double blind trial in private practice, abstracts of the 19th Intl. Congress of Internal Medicine, Brussels, Sept. 1988.



Josefa Valcarcel, 38
 28027 Madrid

03-90-RNT-89-E-451-J

N. R. ROBLES y cols.

a la inmunidad humoral y muy particularmente a los mecanismos inmunológicos mediados por células (linfocitos T)^{34, 35}. En menor grado, tanto la serie granulocítica²⁸ como los monocitos^{36, 37} están funcionalmente alterados. Esta pérdida de la vigilancia inmunológica podría tener parte en el aumento de la incidencia de neoplasias en estos enfermos.

Los principales trastornos de la serie linfocítica T^{35, 38-45} han sido recogidos en la tabla I. Los estudios de las poblaciones linfocitarias de células T han sido contradictorios entre sí respecto a sus resultados^{40, 41}. Se ha encontrado una importante disminución de la actividad «natural-killer» en los enfermos de insuficiencia renal crónica⁴⁶. Las células «natural-killer» poseen citotoxicidad espontánea frente a las células tumorales⁴⁷ y, en consecuencia, la disminución de su actividad demostrada en la uremia crónica podría ser la causa del aumento de la patología neoplásica.

El efecto deletéreo de la uremia sobre los linfocitos «natural-killer» parece ser menor cuando se utilizan membranas más biocompatibles que las clásicas membranas de cuprofán⁴⁸. Este factor deberá ser tenido en cuenta, como tantos otros, en el cálculo coste/beneficio de las membranas de diálisis llamadas «especiales». De cualquier manera, sólo estudios de amplias poblaciones en períodos prolongados podrán demostrar realmente si el tipo de membrana influye o no en la aparición de cáncer.

Pese a todo, el inicio de la hemodíalisis no logra mejorar en general el estado de inmunodepresión de estos enfermos³⁹. La diálisis peritoneal continua ambulatoria, por el contrario, sí parece tener un efecto claramente favorable, que se ha atribuido a un mejor aclaramiento de moléculas de tamaño medio^{49, 50}.

Se ha sugerido que la diálisis *per se* podría ser un factor de riesgo carcinogénico. Los enfermos sometidos a diálisis largo tiempo están expuestos a enormes cantidades de líquido de diálisis que podrían vehicular entre sus componentes elementos carcinogénicos⁵¹, este riesgo sería mayor en ciertas áreas geográficas¹⁰. Entre los posibles componentes del líquido de diálisis, los nitritos suponen un peligro importante a largo plazo, ya que pueden transformarse en nitrosaminas, las cuales son potentes carcinógenos⁵². Recientemente se ha comunicado la existencia de elevados niveles de aminas carcinogénicas en los pacientes urémicos, justamente antes de la entrada en hemodíalisis, niveles que disminuyen en los enfermos dializados y son indetectables en las personas sanas⁵³.

No obstante, esta hipotética acción de la diálisis está lejos de ser demostrada. Desde un punto de vista lógico, sería razonable pensar que a mayor duración de la uremia, y, por tanto, a mayor duración de la inmunosupresión, mayor sería el riesgo de desarrollar

Tabla I. Alteraciones de los linfocitos T

1. Linfopenia en sangre periférica con disminución de las series B y T.
2. Disminución de la respuesta humoral frente a antígenos timo-dependientes, con conservación de la producción de anticuerpos no mediada por células T.
3. Alteración de las reacciones de hipersensibilidad retardadas.
4. Aumento de la supervivencia de aloinjertos de piel y otros tejidos.
5. Descenso de la producción de linfoquinas.
6. Alteraciones en la síntesis de interferón.
7. Mayor actividad de las células supresoras.
8. Depresión de la blastogénesis linfocitaria.
9. Disminución de la actividad «natural-killer».

un tumor. La corrección de la uremia mediante diálisis debería, pues, disminuir este riesgo, y, de hecho, Rimbau y cols.^{17, 20} observaron una correlación negativa entre el riesgo de aparición de neoplasias y la duración del período de diálisis. Además, tanto en estas series^{17, 20} como en la de Lindner y cols.¹⁵, el diagnóstico de la neoplasia se hizo en un período de tiempo temprano, tras la instauración de la diálisis. Sin embargo, como ya reseñamos más arriba, no parece que la hemodiálisis corrija los trastornos inmunológicos de estos enfermos, luego su posible acción benéfica debería ser a otro nivel.

Otros factores podrían estar implicados en el problema. Es difícil separar el efecto de la prolongación de la uremia de aquel producido por el mero envejecimiento de la población que recibe tratamiento dialítico. El papel del incremento de edad ha sido considerado fundamental por algunos autores¹². Dado que se está produciendo un aumento progresivo de la edad media de las personas que son mantenidas en diálisis de forma crónica^{54, 55}, es de temer que en el futuro la incidencia de tumores en diálisis será aún mayor¹⁰.

La importancia de factores genéticos en esta complicación es difícilmente dilucidable. Saku y cols.⁵⁶ han estudiado los fenotipos genéticos en 14 enfermos urémicos con cáncer, demostrando una elevada incidencia del alelo HLA DRw13 (57 %) respecto a los controles normales (10 %). Otras causas de aumento de neoplasias en la insuficiencia renal crónica han sido sugeridas: déficit de selenio en los pacientes en hemodiálisis⁵⁷, el tratamiento de la anemia con andrógenos⁵⁸ y el uso de fármacos inmunosupresores como tratamiento de la enfermedad primaria²⁵.

La mayor parte de las series publicadas hasta la fecha no han podido establecer ninguna relación entre la enfermedad causante de la insuficiencia renal crónica y la frecuencia general de aparición de tumores ni con la aparición de un tipo de tumor determinado⁶⁻¹⁵⁻²². Esto resulta tanto más sorprendente cuando diversos tipos de tumores se han demostrado asociados a ciertas enfermedades renales: la poliquistosis renal parece asociarse al carcinoma de ri-

ñón^{7, 5, 59}; la nefropatía por consumo de analgésicos a los tumores del tracto urinario (pelvis renal, uréter y vejiga), llegando en algunas series a ser su incidencia 10 veces mayor que la de todos los otros cánceres sumados^{13, 14}. La nefropatía de los Balcanes parece asociarse también a ciertos tipos de tumores⁵⁹.

Es difícil aconsejar una pauta preventiva en estos enfermos diferente de la dirigida a la población general, habida cuenta la ausencia de tumores específicos. En pacientes con patología que se asocia a riesgo de neoplasia (poliquistosis renal, nefropatía por analgésicos, nefropatía de los Balcanes)^{5, 7, 13, 14, 59}, la vigilancia atenta en pos de un diagnóstico precoz es irrenunciable. El diagnóstico y seguimiento de la enfermedad quística renal adquirida cobra una especial importancia, puesto que la incidencia de cáncer ha alcanzado el 15 % de los afectados y este riesgo es mayor cuando se superan los tres años de diálisis⁵⁹. La presencia de enfermedad renal quística adquirida parece ser una entidad frecuente (más del 40 % de los enfermos en diálisis podrían estar afectados)²⁹ y debe sospecharse en pacientes en diálisis que comiencen con hematuria recurrente o dolor en el flanco^{28, 60}, y el seguimiento ecográfico periódico parece aconsejable⁶⁰⁻⁶². La tomografía computerizada puede ser el último recurso en los casos de duda diagnóstica^{29, 63}.

En cuanto al manejo diagnóstico de estos enfermos es conveniente señalar que el antígeno carcinoembrionario (CEA) se encuentra elevado en el 90 % de los pacientes en diálisis, sin evidencia alguna de la existencia de tumor maligno⁶⁴. Este trastorno no es atribuible al déficit de filtración glomerular (se trata de una proteína de 200.000 daltons de peso molecular), sino a trastornos de su metabolismo. Otros marcadores tumorales, como la α -fetoproteína, la enolasa neurón-específica y el carbohidrato CA-50 también se encuentran elevados en la insuficiencia renal crónica⁶⁵.

La conducta a seguir con los enfermos sometidos a diálisis periódicas, en los que se desarrolla una neoplasia, depende fundamentalmente de las características de la misma. Cuando se trata de cánceres con curso rápido y tendencia a la diseminación metastásica, cualquier tipo de tratamiento base frente al tumor será ineficaz, teniendo en cuenta además el difícil manejo de los agentes quimioterápicos en la insuficiencia renal. Probablemente deba mantenerse el tratamiento dialítico mientras el paciente esté consciente¹⁶.

Otras veces se trata de tumores localizados con menor agresividad histológica y que ofrecen una buena respuesta al tratamiento base. En estos casos los pacientes pueden ser mantenidos en diálisis y, si no hay evidencia de actividad, se les puede considerar como candidatos para el trasplante renal¹⁶.

Los individuos con antecedentes previos de cáncer no deben ser categóricamente rechazados del programa de trasplante, a pesar de que el tratamiento inmunosupresor conlleva el riesgo potencial de promover el crecimiento de células tumorales residuales. Diversos autores han señalado la buena evolución tras el trasplante en pacientes de cáncer renal o ureteral y de otras localizaciones^{6, 7, 25, 32, 66}, aunque sí es aconsejable retrasar la realización del trasplante al menos uno o dos años, manteniendo una atenta vigilancia de las recidivas⁶⁶.

Bibliografía

1. Penn I y Starzl TE: Malignant tumours arising «de novo» in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14:401-417, 1972.
2. Andreu J y Vilardell J: Tumores malignos y trasplante renal. *Nefrología* 7:225-226, 1987.
3. Hoover R y Fraumeni JF: Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 2:55-57, 1973.
4. Kinlen L, Doll R y Peto J: The incidence of tumours in human transplant recipients. *Transplant Proc* 15:1039-1042, 1983.
5. Kjellstrand CM: Are malignancies increased in uremia? *Nephron* 23:159-161, 1979.
6. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ y Najarian JS: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* i:883-886, 1975.
7. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ; Johnson TL y Najarian JS: Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplant Proc* 9:1137-1140, 1977.
8. Herr HW, Engen DE y Hostetler J: Malignancy in uremia: dialysis versus transplantation. *J Urol* 121:584-586, 1979.
9. Hurwich B, Chait A, Dollberg M y Dollberg L: Malignancy in chronic renal failure. *Lancet* ii:716, 1975.
10. Miach PJ, Dawborn JK y Xipell J: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long term dialysis. *Clin Nephrol* 5:101-104, 1976.
11. Sutherland GA, Glass J y Gabriel R: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 18:182-184, 1977.
12. Jacobs C, Reach I y Degoulet P: Cancer in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 300:1279, 1979.
13. Jacobs C, Brunner FP, Bryneger H, Chantler C, Donckerwolcke RA, Hathway RA, Kramer P, Sewood NH y Wing AJ: Malignant diseases in patients treated by dialysis and transplantation in Europe. *Transplant Proc* 13:729-732, 1981.
14. Bryneger H, Brunner FP, Chantler C, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH y Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc EDTA* 17:2-86, 1980.
15. Lindner A, Farewell VT y Sherrad J: High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis. *Nephron* 27:292-296, 1981.
16. Enríquez R, Sanz Guajardo D, Sanz Moreno C, Salva M, Berisa J y Fernández Fernández J: Neoplasias en la insuficiencia renal crónica. *Rev SEDYT* 5:71-76, 1981.
17. Rimbau E, Roma J, Marcuello E, Aubia J, Lloveras J, Masramón J, Torrents J y Rius E: Incidencia, supervivencia y tratamiento de las neoplasias en los pacientes en programa de diálisis. *Nefrología* 5 (Supl. 1):63, 1985.
18. Port FK, Schwartz AG, Ragheb N y Hawthorne VM: The incidence of neoplasms in dialysis patients: a population-based, aged-controlled analysis. *Kidney Int* 31:242, 1987.
19. Giacchino F: High incidence of cancer in uremic patients. *Clin. Nephrol* 23:265-266, 1985.
20. Rimbau E, Roma J, Aubia J, Lloveras J y Masramón J: Malignant disorders and long-term survival in haemodialysis patients. *Lancet* i:754-755, 1987.
21. Wing AJ, Jacobs C y Selwood NH: Cancer and patients with end-stage renal failure. *Br Med J* 284:504, 1982.
22. Kantor A, Hoover R, Kinlen L y Fraumeni J: Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol* 118:437-438, 1983.
23. Bradley JR, Evans DB y Calne R: Long-term survival in haemodialysis patients. *Lancet* i:295-296, 1987.
24. Slifkin RF, Goldberg J, Neff MS, Báez A, Matoo N y Gupta S: Malignancy in end-stage renal disease. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:34-39, 1977.
25. Bush A y Gabriel R: Cancer in uremic patients. *Clin Nephrol* 22:77-81, 1984.
26. Kinlen LJ, Eastwood JB, Kerr DNS, Moorhead JF, Oliver DO, Robinson BHB, Wardener HE y Wing AJ: Cancer in patients receiving dialysis. *Br Med J* 280:1401-1403, 1980.
27. Soubrane C, Jacobs C, Jacquillat C, Dubois M, Poupon MF, Judde JG, Maral J, Beaufrils H y Haudon MC: Influence of the uremic state on the development of malignancy. An experimental study in the rat. *Am J Nephrol* 61:363-368, 1986.
28. Dunnill MS, Millard PR y Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long term intermittent maintenance dialysis. *J Clin Pathol* 30:868-877, 1977.
29. Ishikawa I, Saito Y, Onouchi H, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S, Yuri T y Shinoda A: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 14:1-6, 1980.
30. McManus JFA, Hughson MD, Henningar GR, Fitts CT, Rajagopalan PR y Williams AV: Dialysis enhances renal epithelial proliferations. *Arch Pathol Lab Med* 104:192-195, 1980.
31. Truong LD, Ansari MQ, Ansari SJ, Wheeler TM, Mattioli CM y Gillum D: Acquired cystic kidney disease: occurrence in patients on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 9:192-195, 1988.
32. Mickisch O, Bommer J, Bachmann S, Waldherr R, Mann JFE y Ritz E: Multicystic transformation of kidney in chronic renal failure. *Nephron* 38:93-99, 1984.
33. Sheill AGR: Cancer in dialysis and transplant patients. En Morris PJ (Ed.). *Kidney Transplantation. Principles and Practice*. Londres. Grunne & Stratton, pp. 491-507, 1984.
34. Lawrence H: Uremia-nature's immunosuppressive device. *Ann Intern Med* 62:166-170, 1965.
35. López Gómez JM, Medina MC, Luño J, Alles A, Jofre R, Resano M, García Vinuesa MS y Valderrábano F: Inmunidad celular y humoral en pacientes en hemodiálisis. *Rev Clín Esp* 159:335-339, 1980.
36. Lewis SL y Van Epps DE: Neutrophil and monocyte alterations in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 9:381-395, 1987.
37. Ruiz Alcantarilla P, Gómez Rodríguez F y Zamora Madaria E: Función del receptor Fc (IgG) monocitario en pacientes urémicos en hemodiálisis periódicas. *Med Clínica (Barc.)* 88:228-231, 1987.
38. Raskova J, Ghobrial I y Czerwinski DK: B-cell activation and immunoregulation in end-stage renal disease patients receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 147:89-93, 1987.
39. Goldblum SE y Reed WP: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 93:597-613, 1980.
40. Raskova J y Morrison AB: A decrease in cell mediated immunity in uremia associated with an increase in activity of suppressor cells. *Am J Pathol* 84:1-10, 1976.
41. Lortan JE, Kiepiela P, Coovadia HM y Sedat YK: Suppressor cell assayed by numerical and functional test in chronic renal failure. *Kidney Int* 22:192-197, 1982.
42. Briggs WA: Effect of cyclic nucleotides on mitogen. *Am J Med* 65:12-17, 1978.

43. Kurz P, Köhler H, Meuer S, Hütteroth N, Meyer zum Büchensfelde KH: Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T-cell defect. *Kidney Int* 29:1209-1214, 1986.
44. Gal G, Toth M y Toth S: Interferon production by leucocytes of dialysed chronic uremic patients. *Proc EDTA* 18:188-192, 1981.
45. Langhoff E, Ladefoged J y Odum N: Effect of interleukin-2 and methylprednisolone in «in vitro» transformation of uremic lymphocytes. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 81:5-11, 1986.
46. Asaka M, Iida H, Izumino K y Sasayama S: Depressed natural killer activity in uremia. *Nephron* 49:291-295, 1988.
47. Herbeman RD y Holden HT: Natural killer cells as antitumor effector cells. *J Natl Cancer Inst* 62:441-445, 1979.
48. Kay NE y Raij L: Differential effect of hemodialysis membranes on human lymphocytes natural killer. *Artif Organs* 11:165-167, 1987.
49. Berluis DJ, Beyer WEP, Masurel N, Diderich P, Kramer P y Weimar W: Intact humoral immune response in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 49:16-19, 1988.
50. Giacchino F, Quarello F, Pellerey M y Piccoli G: Continuous ambulatory peritoneal dialysis improves immunodeficiency in uremic patients. *Nephron* 35:209-210, 1983.
51. Curtis JR: Cancer and patients with end-stage renal failure. *Br Med J* 284:69-70, 1982.
52. Bommer J y Eberhard R: Water-quality: a neglected problem in hemodialysis. *Nephron* 46:1-6, 1987.
53. Yanagisawa H y Wada O: Significant increase of IQ-Type heterocyclic amines dietary carcinogens in the plasma of patients with uremia just before induction of hemodialysis treatment. *Nephron* 52:6-10, 1989.
54. Chester AC, Rakowski TA, Argy WP, Giacalone A y Schreiner GE: Hemodialysis in the eight and ninth decades of life. *Arch Intern Med* 139:1001-1005, 1979.
55. Valderrábano F y Robles NR: Insuficiencia renal crónica en el anciano. En Ribera Casado JM (Ed.). *Clínicas geriátricas* 4:69-74, 1988.
56. Saku K, Naito S, Ogawara S, Kohara M y Arakawa K: Malignancy and HLA-DRw13 in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 46:324, 1987.
57. Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P y Barboutis K: Selenium and hemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 41:217-222, 1985.
58. Zevin D, Turani H y Levi J: Androgen-induced hepatocell carcinoma in a hemodialysis patient. *Kidney Int* 19:105, 1981.
59. Robert F y Martínez Maldonado M: Cancer in the renal failure patients. En Eknoyan G y Knochel JP (Eds.). *The Systemic Consequences of Renal Failure*. Londres. Orlando, Grunne & Stratton, pp. 535-553, 1984.
60. McDougall ML, Welling LW y Wiegmann TB: Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 9:166-171, 1987.
61. Henson JHL, Al-Hilli S, Penry JB y Mackenzie JC: The development of acquired renal cystic disease and neoplasia in a chronic haemodialysis patient. *Br J Radiol* 58:1215-1217, 1985.
62. Kutcher R, Amodio JB y Rosenblatt R: Uremic renal cystic disease: value of sonographic screening. *Radiology* 147:833-835, 1983.
63. Bommer J, Waldherr R, Van Kajak G, Strauss L y Ritz E: Acquired renal cysts in uremic patients-in vivo demonstration by computed tomography. *Clin Nephrol* 14:299-303, 1980.
64. Brandstetter RD, Graziano VA, Wade MJ y Saal SD: Carcinoembryonic antigen elevation in renal failure. *Ann Intern Med* 91:867-868, 1979.
65. De Santo NG, Veneroso S, Capodisaca G, Crisci A y Giordano C: Tumor markers in uremia: carcinoembryonic antigen, neuron-enolase, carbohydrate antigen CA-50 and alpha-fetoprotein. *Am J Nephrol* 6:458-463, 1986.
66. Penn I: Renal transplantation in patients with preexisting malignancies. *Transplant Proc* 15:1079-1082, 1983.