

# Estudio de la inmunidad humoral en la insuficiencia renal crónica

M. Calvo, J. Cebollada, L. Larrad, R. Alvarez, P. La Sierra

## Resumen

Nos planteamos las posibles modificaciones de la Inmunidad Humoral en los diferentes grados de insuficiencia renal y especialmente en los enfermos sometidos a hemodiálisis. Para ello hemos estudiado 290 enfermos agrupados según sus aclaramientos de creatinina en cinco grupos: I, 38; II, 55; III, 103 (IIIa, 53; IIIb, 50); IV, 94 casos. En todos ellos se han estudiado los siguientes parámetros en sangre y orina: Concentraciones de IgG, IgA, IgM, C3, C4 y Factor B. La cuantificación de dichos parámetros se ha realizado por nefelometría cinética, empleando un Auto-ICS de Beckman. Con los resultados obtenidos hemos realizado comparaciones por parejas y estudio estadístico basado en la T de Student, comprobando que los valores más elevados de IgG, en suero, corresponden a los enfermos con insuficiencia renal terminal (IRT) ( $1.457 \pm 754.2$ ). Respecto a la IgA los valores mínimos se dan en el grupo de IRT ( $295.7 \pm 185.5$ ) y el más elevado en el subgrupo IIIb ( $330.7 \pm 196.5$ ). La concentración mayor de IgM corresponde a los enfermos con IRT ( $176.3 \pm 106.9$ ), con diferencias estadísticamente significativas frente a los restantes grupos estudiados  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$  frente al subgrupo IIIb. En cuanto a los componentes del complemento destacamos las diferencias estadísticamente significativas de C3 en el grupo IV frente a los restantes grupos  $p < 0.05$ . En orina los valores más elevados de todos los parámetros corresponden a los enfermos con IRT, presentando diferencias estadísticamente significativas de IgG del grupo I frente al resto de los grupos ( $p < 0.01$ ) y, así mismo, del grupo IV frente a los demás grupos ( $p < 0.01$  y  $p < 0.05$ ). Podríamos concluir que, los enfermos con IRT presentan los valores de IgG e IgM más elevados y los más bajos de C3, C4 y Factor B. El comportamiento de la inmunidad humoral obliga a sospechar que existe una activación de la vía alterna del complemento durante la hemodiálisis.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia renal. Inmunidad humoral.

## Study of humoral immunity in chronic renal failure

We considerer the possible modifications of humoral immunity in the different degrees of renal failure and particularly in patients undergoing hemodialysis. For this purpose we have studied 290 patients placed according to their creatinine clearances in five groups: I, 38; II, 55; III, 103 (IIIa, 53; IIIb, 50);

IV, 94 cases. The following parameters in blood and urine have been studied in all of them: Concentrations of IgG, IgA, IgM, C3, C4 and Factor B. The quantification of said parameters has been carried out by kinetic nephelometry, using a Beckman Auto-ICS. With the results obtained we have made comparisons by pairs and statistical studies based on the Student's t-test, ascertaining that the highest values of IgG, in serum, correspond to ESRD patients ( $1,457.8 \pm 754.2$ ). With regard to the IgA, the minimum values occur in the ESRD group ( $295.7 \pm 185.5$ ), and the highest in the sub-group IIIb ( $330.7 \pm 196.5$ ). The higher concentration of IgM corresponds to ESRD patients ( $176.3 \pm 106.9$ ), with statistically significant differences compared to the remaining groups which were studied  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  compared to sub-group IIIb. As for the components of the complement, we emphasize the statistically significant differences of C3 in group IV compared to the remaining groups  $p < 0.05$ . In urine the highest values of all the parameters correspond to ESRD patients, showing statistically significant differences of IgG and group I compared to the rest of the groups ( $p < 0.01$ ) and likewise, of the group IV compared to the other groups ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ ). We could conclude that ESRD patients show higher values of IgG and IgM and the lowest of C3, C4 and B Factor. The behaviour of the Humoural Immunity makes us suspect that there is an activating of the alternate way of the complement during hemodialysis.

**KEY WORDS:** Renal failure. Humoural immunity.

## Introducción

El riñón no parece desempeñar un papel notable en el metabolismo de las moléculas enteras de inmunoglobulinas, ya que la nefrectomía bilateral no modifica prácticamente su metabolismo endógeno según los estudios de Strober (1). La filtración de una cantidad importante de inmunoglobulinas enteras sólo se da cuando el propio filtro glomerular se encuentra alterado. Las moléculas de inmunoglobulinas son excretadas por orina, sin sufrir catabolismo alguno a nivel tubular. Por esto, la presencia en orina de moléculas enteras de inmunoglobulinas indica, con una seguridad casi absoluta, la existencia de una lesión glomerular.

Contrariamente a las moléculas enteras de inmunoglobulinas, las cadenas ligeras son en gran parte metabolizadas por el riñón, como demuestran Strober (1) y Solomon (2).

Estas moléculas de bajo peso molecular son fácilmente filtradas por el glomérulo normal. Sin embargo, sólo una pequeña parte de las cadenas ligeras filtradas se encuentran en la orina, lo que indica la existencia de una reabsorción tubular. Wochner y cols. (3) han demostrado como en el ratón una nefrectomía bilateral reduce a una décima parte el catabolismo endógeno de las cadenas ligeras, de donde se deduce que el riñón desempeña una función esencial en el catabolismo de estas moléculas (4, 5).

Edelman y Poulick (6) demostraron que la reducción de las gamma-globulinas por el mercapto etanol, en presencia de grandes concentraciones de urea conduce a la formación de subunidades de menor peso molecular y que estas subunidades de inmunoglobulinas perdían sus propiedades inmunológicas y su solubilidad en medio acuoso.

## Hipótesis

Teniendo en cuenta los antecedentes comentados anteriormente, nos proponemos revisar algunos aspectos de la inmunidad humoral en los distintos grados de la insuficiencia renal crónica, incluyendo la fase terminal tratada con hemodiálisis. Para ello nos proponemos estudiar las modificaciones séricas de elementos inmunes a medida que progresa el deterioro funcional renal, así como las pérdidas de dichos elementos inmunes por orina.

Basados en esta hipótesis efectuamos un protocolo de estudio de la inmunidad humoral en las distintas fases de insuficiencia renal, cuyo material y métodos presentamos a continuación.

## Material y métodos

Se han estudiado un total de 290 enfermos de edades comprendidas entre 16 y 82 años, con una media de  $56,20 \pm 16,44$  años. De ellos 156 son varones y 134 mujeres.

Con los enfermos estudiados, hemos constituido cinco grupos de acuerdo con el grado de insuficiencia renal, con los siguientes criterios: A) 38 pacientes con insuficiencia renal grado I, cuyo aclaramiento de creatinina está comprendido entre 50 y 85 ml/min.; B) 55 pacientes con insuficiencia renal grado II y con aclaramientos de creatinina entre 30 y 50 ml/min.; C) 103 enfermos con insuficiencia renal grado III, que presentan un aclaramiento de creatinina de 10 a 30 ml/min.; a la vista de las variaciones de los resultados obtenidos hemos decidido subdividir este grupo en dos subgrupos que denominamos IIIa y IIIb. D) 94

enfermos con insuficiencia renal grado IV o terminal cuyos aclaramientos de creatinina son inferiores a 10 ml/min. (Cuadro 1).

**Cuadro 1**

<b>Grupos de Insuficiencia Renal. Cc Aclaramiento de creatinina</b>		
<i>Grupos</i>	<i>CC x ml/min</i>	<i>Casos</i>
I	85-50	38
II	50-30	55
III	30-10	103
IIIa	30-20	53
IIIb	20-10	50
IV	<10	94

Hemos determinado en sangre y orina: Creatinina, Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), fracciones del Complemento (C3 y C4) y Factor B.

La determinación de creatinina se realiza mediante el método de Jaffe con desproterinización, modificado por Seelig. El suero forma un picrato en solución alcalina, un complejo amarillo anaranjado que puede medirse en el espectrofotómetro (520 nm). La reacción es lineal hasta los 12 mg.; para reacciones mayores debe diluirse la mezcla y aplicar la oportuna corrección matemática. Para la determinación de Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), Fracciones del Complemento (C3 y C4) y Factor B, se utiliza un analizador auto ICS II de Beckman.

Este aparato realiza automáticamente las diluciones de los sueros en PBS hasta obtener valores de 1/6, 1/36, 1/216, 1/1.296, así como del correspondiente calibrador. La reacción se realiza en una cubeta de flujo, en la que el analizador deposita en primer lugar 0,5 ml de una solución de un polímero en PBS. Seguidamente, añade la muestra diluida y el antisuero. El anticuerpo de la reacción contiene un colorante que "dispara" el proceso de medida de la reacción. Si un exceso de antígeno es detectado, el microprocesador del aparato realiza automáticamente el ajuste añadiendo la cantidad necesaria de calibrador diluido. El aparato proporciona una lectura automática que queda reflejada en el lector Alfa-numérico en mg/dl.

El método estadístico se ha realizado mediante la obtención de la t de Student.

## Resultados

Los datos obtenidos en los 290 casos, distribuidos en los cinco grupos de insuficiencia renal los presentamos en los gráficos 1 y 2, después de haber sido tratados estadísticamente, en los que mostramos la media aritmética y la desviación típica de IgG, IgM, C3, C4 y Factor B en sangre y orina.

## Discusión

En el conjunto de todos los enfermos el promedio de IgG sérica es de  $1.373 \pm 635$  mg/dl. La menor concentración corresponde al grupo III ( $1.303 \pm 563$ ) y dentro de él al subgrupo IIIb ( $1.288 \pm 561$  mg/dl), mientras que el promedio más alto lo encontramos en el grupo IV ( $1.458 \pm 754$ ) (Gráfico 1).

Dos hechos nos llaman la atención al revisar los datos obtenidos: A) Que sean precisamente situaciones de insuficiencia renal muy próximas, como las de los grupos IIIb y IV las que presenten las concentraciones séricas de IgG más dispares entre sí. B) Que a pesar de estas diferencias y aunque los grupos son numerosos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ellos y por supuesto entre ningún otro de los posibles emparejamientos efectuados. Aunque no se demuestre estadísticamente, parece existir disparidad en la comparación sérica de IgG al pasar de un aclaramiento de creatinina entre 10 y 20 ml/min. y un aclaramiento inferior a 10 ml/min.

Probablemente, lo que ocurre es que en el enfermo del grupo IV sometido a hemodiálisis se produce un brusco descenso de la diuresis, que era copiosa en el grupo anterior y con ello, seguramente hay una menor pérdida de inmunoglobulinas IgG. Esta podría ser la razón para que dicha inmunoglobulina aparezca más elevada en los sueros de los enfermos estudiados.

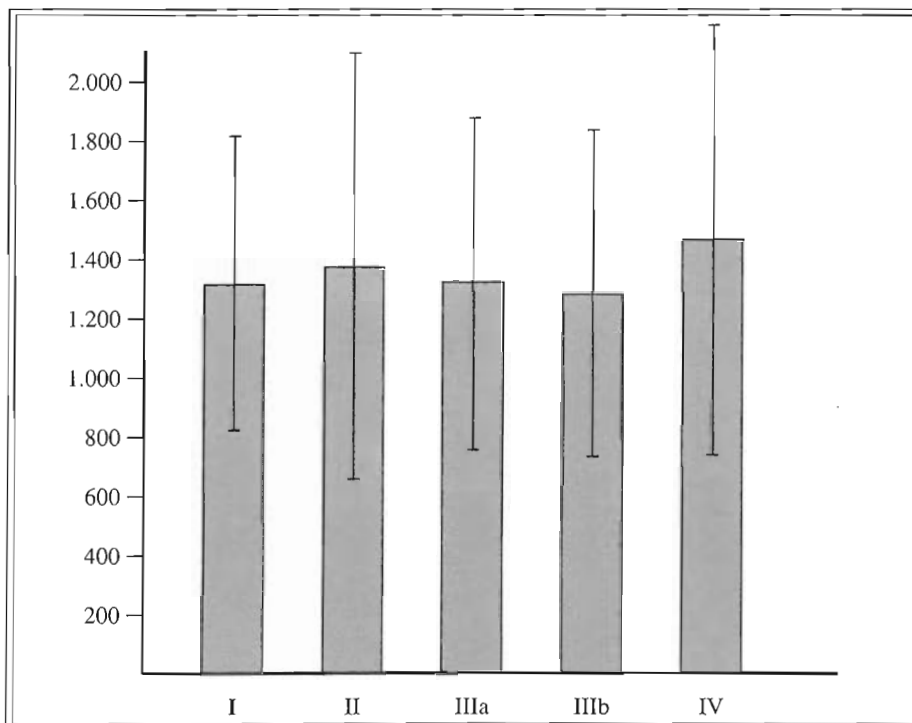
El comportamiento de la IgA (Gráfico 2) es inverso al de la IgG, presentando su concentración más baja en el grupo IV ( $296 \pm 185$  mg/dl) y la más elevada en el subgrupo IIIb ( $331 \pm 196$  mg/dl). La aplicación de la estadística comparada, basada en la T de Student, en el emparejamiento de los distintos grupos entre sí, no nos permite en ningún caso establecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La IgM presenta diferencias importantes entre los distintos grupos, que oscilan entre los  $126 \pm 76$  mg/dl del grupo IIIb y los  $176 \pm 107$  mg/dl del grupo IV (Gráfico 3).

También en esta inmunoglobulina la concentración sérica más elevada corresponde a los enfermos con insuficiencia renal terminal, con diferencias estadísticamente significativas frente a los restantes grupos estudiados ( $p < 0,05$ ) y que también en este caso resultan más evidentes, si puede expresarse así, al confrontar el mencionado grupo IV con el IIIb ( $p < 0,01$ ).

La fracción C3 del complemento (Gráfico 4) da una media en todos los grupos de  $129 \pm 53,98$  mg/dl, siendo el valor más alto el correspondiente al grupo I ( $141,39 \pm 62,25$  mg/dl) y el más bajo el obtenido en el grupo IV ( $115 \pm 51,37$  mg/dl), aunque ello no quiere decir que el descenso sea progresivo a medida que avanza la insuficiencia renal.

El único grupo que presenta diferencias estadísticamente significativas es el de la insuficiencia renal



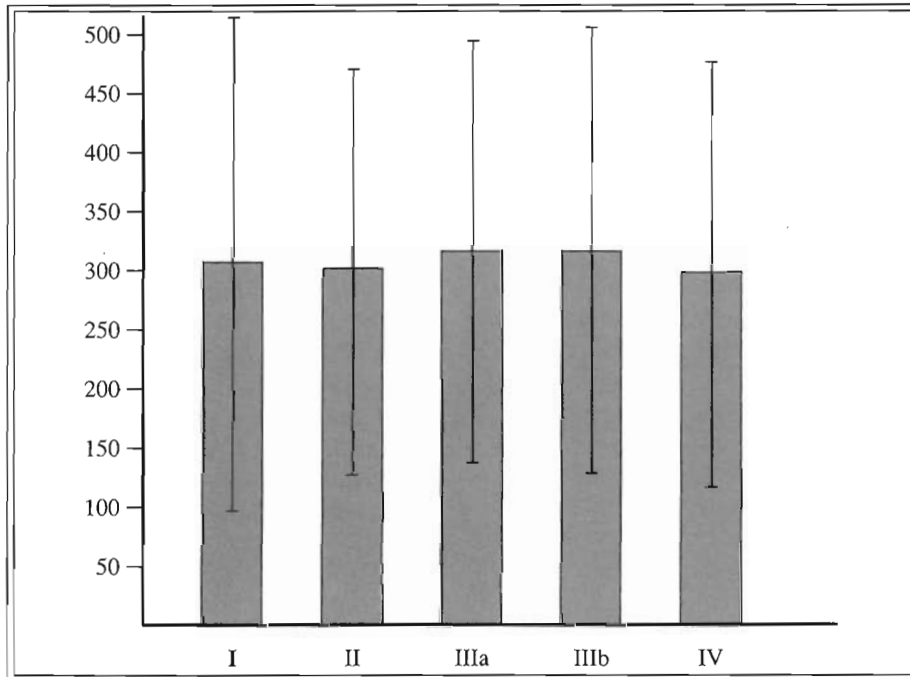
**Gráfico 1.** Medias aritméticas, desviaciones típicas y comparación estadística de la inmunoglobulina IgG sérica entre los distintos grupos de encuestados.

terminal y dicha significación aparece frente a cualquiera de los otros grupos.

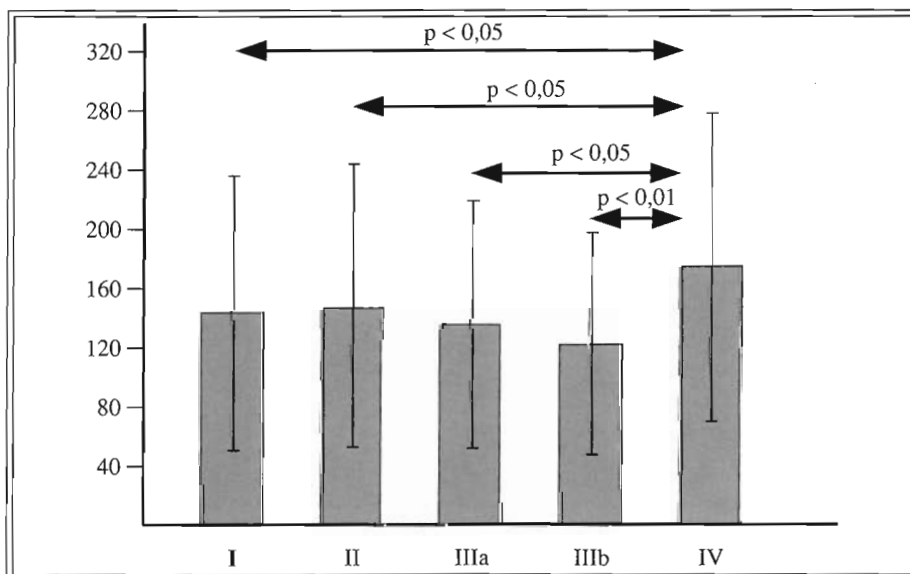
La característica clínica del grupo IV es el tratamiento con hemodiálisis de los enfermos que lo componen. El evidente descenso de la concentración de C3 sérico en este grupo nos sugiere que existe un consumo de C3 en la hemodiálisis, lo cual no es de extrañar habida cuenta del repetido y continuo contacto del suero con las membranas de cuprofán, que activa la vía alterna del complemento y da lugar a su consumo. Comprobamos que estos resultados coinciden con estudios realizados por otros autores con an-

terioridad, como es el caso de Hakim (7) y Chenoweth (8), que han llegado a la misma conclusión mediante un estudio minucioso del comportamiento de la inmunidad humoral en la hemodiálisis. Queremos señalar que durante el período que se efectuó el estudio se utilizaban membranas de cuprofán.

Para la fracción C4 del complemento se observan más variaciones entre los distintos grupos, que oscilan entre los  $32,49 \pm 30,86$  mg/dl del grupo II y los  $17,67 \pm 13,69$  mg/dl del grupo IV y sin poder demostrar en ninguno de los emparejamientos de los distintos grupos, más diferencias que tengan valor



**Gráfico 2.** Medias aritméticas, desviaciones típicas y comparación estadística de la inmunoglobulina IgA sérica entre los distintos grupos de encuestados.



**Gráfico 3.** Medias aritméticas, desviaciones típicas y comparación estadística de la inmunoglobulina IgM sérica entre los distintos grupos de encuestados.

estadísticamente significativo (Gráfico 5).

Efectivamente, Kant (9) y el ya citado Hakim (7) han comprobado que no existen modificaciones de los valores del C4 bajo la influencia de las membranas de diálisis. Tampoco en nuestro estudio hemos visto oscilaciones que se aparten de la normalidad dignas de ser destacadas, ni en los distintos grupos estudiados, ni en casos aislados dentro de ellos.

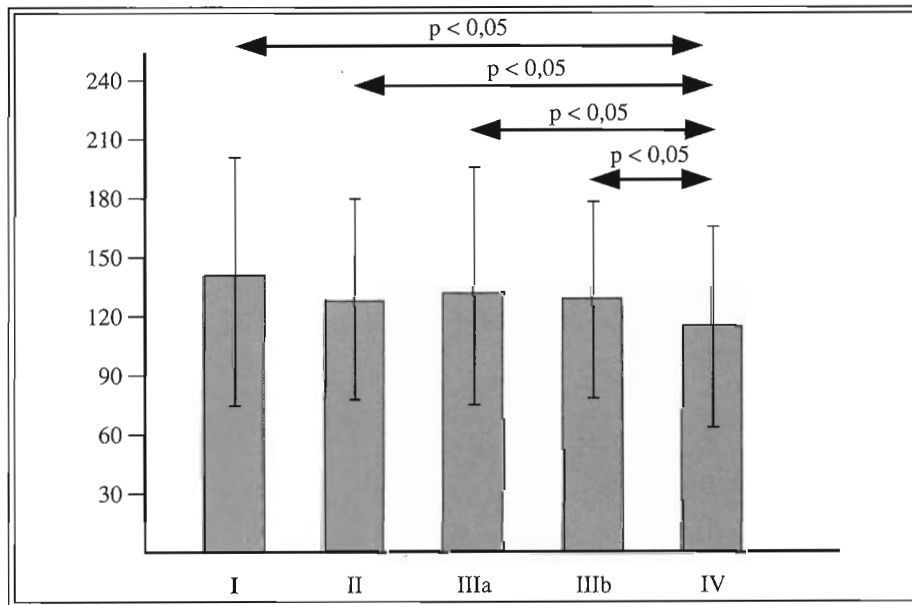
El Factor B del complemento, se encuentra entre el máximo de  $44,66 \pm 16,76$  mg/dl del grupo I y los  $38,82 \pm 16,33$  mg/dl del grupo IV (Gráfico 6).

De nuevo tenemos la impresión de que la hemodiálisis influye en la disminución del parámetro que

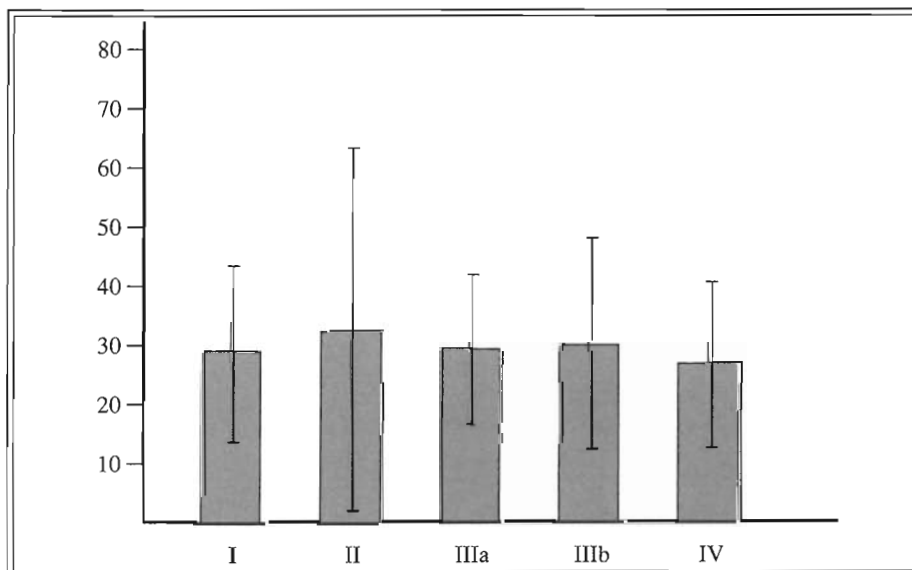
ahora revisamos y ello da lugar a una importante diferencia del Factor B sérico entre los grupos I y IV ( $p < 0,01$ ) y también entre los grupos II y IV ( $p < 0,05$ ).

Hay que presumir que una vez más la activación por la membrana del dializador de la vía alterna del complemento es la culpable del descenso del Factor B sérico de los enfermos sometidos a este tratamiento y en ello coincidimos con Kazatchkine (10) e Ivanovich (11).

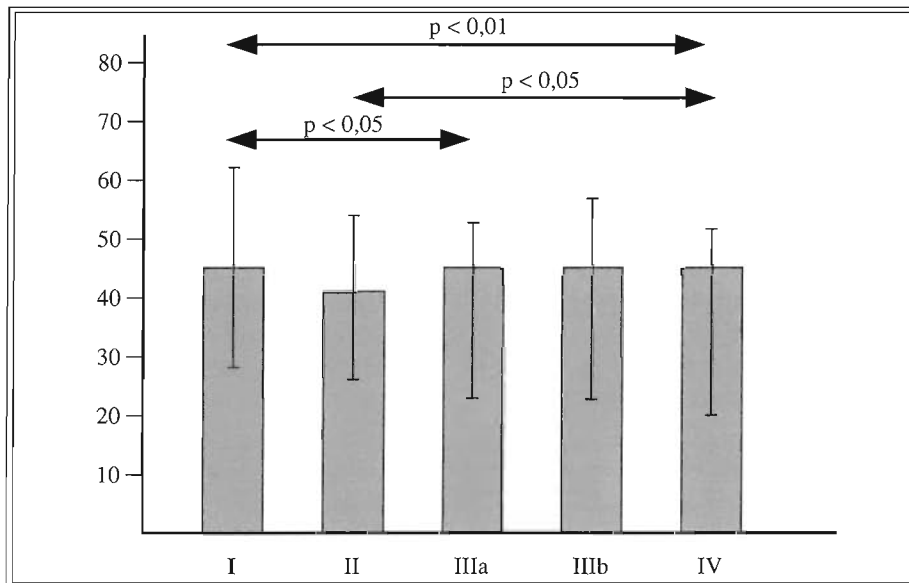
Hemos observado que al comparar las eliminaciones de IgG de los distintos grupos, se produce un incremento progresivo en pérdida de IgG por orina a medida que avanza la insuficiencia renal y así, partiendo



**Gráfico 4.** Medias aritméticas, desviaciones típicas y comparación estadística del complemento C3 entre los distintos grupos de encuestados.



**Gráfico 5.** Medias aritméticas, desviaciones típicas y comparación estadística del complemento C4 entre los distintos grupos de encuestados.



**Gráfico 6.** Medias aritméticas, desviaciones típicas y comparación estadística del Factor B del complemento sérico entre los distintos grupos de encuestados.

**Cuadro 2**

Medias aritméticas y desviaciones típicas por grupos de insuficiencia renal, de edad y parámetros en sangre.

SANGRE														
	Edad		IgG (5)		IgA (6)		IgM (7)		C3 (8)		C4 (9)		Factor B (10)	
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$
Global	56,2	± 16,4	1.373,5	± 634,8	310,6	± 188,0	151,0	± 90,9	127,2	± 54,0	29,6	± 18,9	39,2	± 16,1
Varones	53,8	± 17,4	1.317,3	± 569,7	302,8	± 189,8	136,4	± 82,4	124,7	± 43,1	29,1	± 15,1	39,6	± 16,8
Mujeres	59,2	± 14,8	1.440,7	± 701,2	319,9	± 186,2	168,5	± 107,6	130,2	± 55,0	30,3	± 22,7	38,7	± 15,4
Grupo I	54,2	± 14,0	1.327,3	± 492,0	307,4	± 211,9	145,4	± 91,9	141,4	± 62,2	29,2	± 15,5	44,7	± 16,7
Grupo II	60,1	± 16,5	1.393,9	± 622,9	301,3	± 172,5	146,6	± 97,2	130,4	± 49,7	32,5	± 30,9	40,8	± 14,5
Grupo IIIa	56,5	± 16,1	1.315,8	± 571,1	329,9	± 185,7	138,4	± 85,6	132,9	± 59,3	29,9	± 13,4	38,5	± 14,9
Grupo IIIb	58,2	± 13,7	1.288,7	± 560,6	330,7	± 196,5	126,1	± 76,5	129,9	± 47,9	30,3	± 17,8	40,2	± 17,4
Grupo III	57,3	± 15,0	1.302,7	± 563,4	330,3	± 190,1	132,4	± 81,2	131,4	± 53,9	30,1	± 53,9	39,3	± 16,1
Grupo IV	53,6	± 18,2	1.457,8	± 754,2	295,7	± 185,5	176,3	± 106,9	115,0	± 51,3	27,7	± 13,7	35,8	± 16,3

**Cuadro 3**

Medias aritméticas y desviaciones típicas por grupos de insuficiencia renal, de los parámetros de orina.

ORINA														
	IgG (11)		IgA (12)		IgM (13)		C3 (14)		C4 (15)		Factor B (16)			
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$
Global	10,6	± 7,3	2,4	± 0,9	15,3	± 0,9	1,7	± 0,2	0,7	± 0,1	0,9	± 0,1		
Varones	10,3	± 7,7	2,5	± 1,0	20,7	± 1,7	2,1	± 0,3	0,7	± 0,1	0,9	± 0,1		
Mujeres	11,0	± 6,8	2,1	± 0,9	0,2	± 0,03	1,0	± 0,2	0,7	± 0,1	1,0	± 0,1		
Grupo I	2,7	± 1,2	1,3	± 0,3	0,2	± 0,03	0,0	± 0,0	0,0	± 0,0	0,0	± 0,0		
Grupo II	7,7	± 4,8	1,2	± 0,5	0,0	± 0,0	0,6	± 0,1	0,3	± 0,04	0,7	± 0,09		
Grupo IIIa	7,3	± 5,7	2,6	± 1,0	0,0	± 0,0	1,2	± 0,2	0,7	± 0,1	0,3	± 0,04		
Grupo IIIb	9,4	± 8,0	2,4	± 1,0	0,0	± 0,0	1,4	± 0,3	0,6	± 0,1	1,1	± 0,2		
Grupo III	8,4	± 6,8	2,5	± 1,0	0,0	± 0,0	1,3	± 0,2	0,7	± 0,1	0,9	± 0,1		
Grupo IV	14,0	± 11,7	2,9	± 1,4	26,8	± 2,9	2,6	± 0,4	1,0	± 0,2	1,2	± 0,2		

de los  $1,24 \pm 2,67$  mg/dl de media en el grupo I llegamos a los  $11,71 \pm 14,06$  mg/dl del grupo IV. No es de extrañar, por lo tanto, que la comparación estadística del grupo I con los restantes grupos nos señale una menor eliminación de la mencionada inmunoglobulina con significación estadística ( $p < 0,01$ ) frente a todos los grupos.

De la misma forma, el grupo IV presenta una evidente significación estadística por mayor eliminación de IgG, que se traduce en una  $p < 0,01$  frente a los grupos I, II y IIIa, y  $p < 0,05$  frente al grupo IIIb. Las comparaciones que enfrentan a grupos intermedios sólo tienen significación estadística al comparar el grupo II y el IIIb ( $p < 0,05$ ).

Strober (1) y Morel-Maroger (12) solamente han comprobado pérdidas de inmunoglobulinas en orina cuando existe lesión de la membrana basal glomerular. A partir de nuestros datos podemos afirmar con rotundidad que en todas las fases de la insuficiencia renal se ha producido pérdida de IgG por orina y que esta pérdida es mayor a medida que la insuficiencia renal se agrava, independientemente del diagnóstico etiológico.

Respecto a la IgA observamos una menor presencia en el número de casos, así como, una eliminación considerablemente menor en los casos que la hemos podido detectar, con unas concentraciones medias que oscilan desde  $0,30 \pm 1,34$  mg/dl en el grupo I, hasta  $1,42 \pm 2,90$  en el grupo IV.

El grupo I presenta una diferenciación estadísticamente significativa frente a los subgrupos IIIa y IIIb ( $p < 0,05$ ) y también frente al grupo IV ( $p < 0,01$ ); así mismo el grupo II presenta diferencias estadísticamente significativas frente al grupo IV ( $p < 0,01$ ).

Llama la atención el hecho de que se pierda una cantidad de IgA menor que de IgG. Ello puede atribuirse a la afinidad del tejido mesangial del riñón por esta inmunoglobulina, que al quedar atrapada es eliminada en menor cantidad, lo que coincide con los hallazgos de Egido (13).

Respecto a las pérdidas de IgM, C3, C4 y Factor B, su escasa presencia en la orina de los enfermos estudiados, nos aconseja evitar cualquier comentario que forzosamente no respondería a criterios científicos bien definidos.

## Conclusiones

Los enfermos afectos de insuficiencia renal terminal presentan los valores de IgG sérica más elevados.

El nivel más elevado de IgA sérica lo encontramos en el subgrupo IIIb, que corresponde a pacientes con

insuficiencia renal avanzada, pero no sometidos a hemodiálisis.

La IgM también la encontramos más elevada en el suero de los enfermos con insuficiencia renal terminal, como hemos observado anteriormente con la IgG.

Por el contrario las concentraciones medias séricas de C3, C4 y Factor B más bajas las hallamos en los enfermos con insuficiencia renal terminal.

El comportamiento de la inmunidad humoral obliga a sospechar que existe una activación de la vía alterna del complemento durante la hemodiálisis.

## Bibliografía

1. Strober W, Waldman TA: The role of the kidney in the metabolism of plasma proteins. *Nephron*, 13-35, 1974.
2. Solomon A: Bence-Jones proteina and light chains of immunoglobulins. *New Engl. J. Med.*, 294: 17, 91, 1976.
3. Wochner RD, Strober W, Waldmann TA: The role of the kidney in the catabolism of Bence-Jones proteina and immunoglobulin fragments. *J. Exp. Med.*, 126: 207, 1976.
4. Maack T: Renal handling of low molecular weight proteins. *Amer. J. Med.*, 58: 57, 1975.
5. Mogielnicki RP, Waldmann TA, Strober W: Renal handling of low molecular weight proteins. I. L-chain metabolism in experimental renal disease. *J. Clin. Invest.*, 50: 901, 1971.
6. Edelman GN, Poulick MD: Studies on structural units of the  $\gamma$ -globulins. *J. Exp. Med.* 113: 861, 1961.
7. Hakim RM, Douglas TF: Biocompatibility of dialysis membrane: Effects of chronic complement activation. *Kidney Int.* 20: 194-200, 1984.
8. Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM, Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int.* 24: 770-774, 1983.
9. Kant KS, Pollak VE, Cathey M, Goetz O, Berlin R: Multiple use of dialyzers: safety and efficacy. *Kidney Int.* 19: 728-738, 1981.
10. Kazatchkine MD, Fearon DT, Austen KF: Human alternative complement pathway: membrane associated sialic acid regulates the competition between B and beta-1 H for cell-bound C3b. *J. Immunol* 122: 75-81, 1979.
11. Ivanovich P, Chenoweth DE, Schmidt R, Klinkmann H, Boxer LA, Jacob HS, Hammerschmidt DE: Symtoms and activation of Granulocytes and complement with two dialysis membranes. *Kidney Int.* 24: 758-763, 1983.
12. Morel-Maroger L, Beaufils M, Richet G: El riñón en las disproteinemias. *Nefrología T.2*, Hamburger, J. pp 715-730, 1981.
13. Egido J, Sancho J, Blasco R, Lozano L and Hernando L: Immunologic aspects of IgA nephropaty in humans. In Robinson RR ed.: *Nephrology-Springer-verlang.*, New York, 1984, p. 652.