

Inducción de interleuquina-1 y valoración conjunta de niveles de B2-microglobulina en hemodiálisis. Estudio «in vivo» con cinco diferentes membranas.

L.M. Ruiz Muñoz, J Ocharán, G. García-Erauskin, D. García-Masdevall*, A. Arrieta*, M. Riñón*, J.J. Amenábar, P. Gómez-Ullate e I. Lampreabe.

Servicios de Nefrología e Inmunología*. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).

RESUMEN

Hemos determinado, mediante técnica de enzoinmunoensayo (ELISA), niveles plasmáticos basales e intradialíticos de interleuquina-1 alfa (IL-1) y beta-2 microglobulina (B2-M), en nueve pacientes en hemodiálisis tratados secuencialmente durante cinco semanas con cinco diferentes membranas: cuprofán (CU), poliácilonitrilo tipo AN-69 (PAN), polisulfona (PSF), etilvinilalcohol (EVAL) y acetato de celulosa (AC). Se valoran niveles en los momentos inicial (I), medio (M) y final (F) de la última diálisis de cada semana.

Las membranas de PAN, CU y AC indujeron una producción significativa de IL-1 intradialítica: $J = 98,5 \pm 57,46$; $M = 129 \pm 51,11$; $F = 98,5 \pm 54,6$ para el PAN. $I = 86,1 \pm 27,48$; $M = 104,6 \pm 28,84$; $F = 81,4 \pm 20,04$ para el CU. $I = 56,42 \pm 14,96$; $M = 75,14 \pm 20,78$; $F = 75,42 \pm 26,49$ para el AC. (Test de Wilcoxon: $p < 0,05$ para M vs. I; medición en pgs/ml). Las membranas de EVAL y PSF no exhibieron cambios significativos: $I = 69,62 \pm 17,95$; $M = 72,12 \pm 15,51$; $F = 75,5 \pm 16,66$ para el EVAL. $I = 75,28 \pm 10$; $M = 76 \pm 17,43$; $F = 84 \pm 13,67$ para la PSF.

Los niveles intradialíticos de B2-M disminuyeron significativamente con PSF: $I = 35 \pm 12,13$; $M = 27,3 \pm 12,2$; $F = 24 \pm 10,4$; por contra, se incrementaron con el CU: $I = 32,7 \pm 11,02$; $M = 37,2 \pm 10,4$; $F = 39,4 \pm 10,3$ (test de Wilcoxon: $p < 0,05$ para M vs. I; medición en mgs/l). No se observaron cambios sustanciales con PAN ($I = 32,12 \pm 8,06$; $M = 30,6 \pm 10,9$; $F = 29,7 \pm 10,5$), EVAL ($30,3 \pm 10,1$; $M = 32,8 \pm 7,07$; $F = 33,6 \pm 7$) y AC ($I = 38 \pm 10,4$; $M = 43,1 \pm 13,9$; $F = 45,2 \pm 13,4$).

La interacción membrana-monocito puede actuar como inductor de la producción intradialítica de IL-1. Las membranas de EVAL y PSF son las que se comportan más biocompatibles desde este punto de vista. En nuestra experiencia no parece existir una correlación entre los cambios intradialíticos de la B2-M y la producción aguda de IL-1.

Palabras clave: **Interleuquina-1. Beta-2 microglobulina. Biocompatibilidad. Hemodiálisis.**

Recibido: 14-V-90
En versión definitiva: 22-X-90
Aceptado: 31-X-90

Correspondencia: Dr. D. Luis Miguel Ruiz Muñoz.
Fueros 7 - 1 E.
48990 Algorta. Vizcaya.

INTERLEUKIN-1 PRODUCTION AND CONCOMITANT EVALUATION OF BETA-2 MICROGLOBULIN LEVELS IN HEMODIALYSIS. «IN VIVO» STUDY WITH FIVE DIFFERENT MEMBRANES

SUMMARY

9 Hemodialysis patients were sequentially treated during a 5 weeks follow-up time with 5 different membranes: Cuphroane (CU), Polyacrilonitrile type AN-69 (PAN), Polysulfone (PSF), Ethinylvinilalcohol (EVAL) and Cellulose Acetate (CA). We determined by ELISA basal and intradialytic plasmatic levels of alfa interleukin-1 (IL-1) and Beta-2 Microglobuline (B-2M) at 3 moments, Initial (I), Half (H) and Final (F), of every week last dialysis.

PAN, CU, and CA membranes induced a significative intradialytic IL-1 production: I = 98.5 ± 57.46 ; H = 129 ± 51.11 ; F = 98.5 ± 54.6 for PAN. I = 86.1 ± 27.48 ; H = 104.6 ± 28.84 ; F = 81.4 ± 20.04 for CU. I = 56.42 ± 14.96 ; H = 75.14 ± 20.78 ; F = 75.42 ± 26.49 for CA (Wilcoxon Test: $p < 0.05$ for H vs. I; level measures in pgs/ml). EVAL and PSF membranes did not show significative changes: I = 69.62 ± 17.95 ; H = 72.12 ± 15.51 ; F = 75.5 ± 16.66 for EVAL. I = 75.28 ± 10 ; H = 76 ± 17.43 ; F = 84 ± 13.67 for PSF.

Intradialytic B2-M levels significantly decreased with PSF: I = 35 ± 12.13 ; H = 27.3 ± 12.2 ; F = 24 ± 10.4 . In the other hand they increased with CU: I = 32.7 ± 11.02 ; H = 37.2 ± 10.4 ; F = 39.4 ± 10.3 (Wilcoxon Test: $p < 0.05$ for H vs. I; level measures in mgs/l). No significative changes were seen with PAN (I = 32.12 ± 8.06 ; H = 30.6 ± 10.9 ; F = 29.7 ± 10.5), EVAL (30.3 ± 10.1 ; H = 32.8 ± 7.07 ; F = 33.6 ± 7) and CA (I = 38 ± 10.4 ; H = 43.1 ± 13.9 ; F = 45.2 ± 13.4).

Membrane-Monocyte interaction can be a inducer of IL-1 intradialytic production. EVAL and PSF membranes are the most biocompatible membranes from this point of view. In our experience there is not an apparent correlation between intradialytic B2-M changes and acute IL-1 production.

Key words: **Interleukin-1. Beta-2 microglobulin. Biocompatibility. Hemodialysis.**

Introducción

En pacientes en hemodiálisis periódica (HD) de largo tiempo de evolución es conocida la tendencia a niveles plasmáticos elevados de B2-M. En relación con ello se encuentra la incidencia de un tipo de amiloidosis provocado por polimerización de depósitos de B2-M fundamentalmente en ligamento del túnel carpiano, partes blandas periarticulares, zona ósea yuxtaarticular y cápsula sinovial^{1, 2, 10-12}.

La IL-1 es un auténtico mensajero proinflamatorio, a la que se le imputan múltiples efectos biológicos, entre los que destaca el de actuar como un reactante de fase aguda^{3, 4}.

En 1983 se introduce la hipótesis de que muchos de los efectos indeseables de la HD a largo plazo, como la debilidad muscular, la pérdida progresiva de masa ósea y la propia amiloidosis dialítica, pueden tener su origen en la estimulación de monocitos humanos activados tras su adherencia a las membranas de diálisis y en la liberación de monokinas, en particular, la IL-1^{1, 3, 5, 6, 8}.

En otro punto de vista relacionado, se ha demostrado en cultivos «in vitro» de monocitos la producción de beta-2 microglobulina⁷. Resulta, en consecuencia, como posibilidad atrayente, el que la estimulación generadora de beta-2 microglobulina tenga su punto de partida en la liberación de IL-1 por los monocitos activados.

En el presente trabajo hemos realizado un estudio comparativo «in vitro» de niveles plasmáticos de IL-1 y B2-M en un grupo de pacientes en HD tratados con cinco diferentes membranas, valorando conjuntamente dichas sustancias como marcadores de biocompatibilidad y evaluando el posible papel de la IL-1 en la génesis de la B2-M de una manera aguda.

Material y métodos

Se seleccionaron aleatoriamente nueve pacientes (cinco hembras y cuatro varones), clínicamente estables, con un tiempo medio de estancia en HD de 53 ± 51 (seis ciento cuarenta y uno) meses y con una edad media de 44 ± 14 (veintitrés - sesenta y siete) años.

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de tratamiento prospectivo y secuencial durante cinco semanas con cinco diferentes membranas y en el siguiente orden: cuprofán (CU), poliácridonitrilo tipo AN-69 (PAN), polisulfona (PSF), etinilvinilalcohol (EVAL) y acetato de celulosa (AC). Los dializadores empleados tenían una superficie de membrana no superior a 1,2 m². Los flujos sanguíneos no superaron nunca los 250 ml/min y las pautas de HD, por lo demás, seguían criterios convencionales, sin emplear técnicas de diálisis cortas. Se comprobó la inexistencia de contaminación bacteriana en el

baño de diálisis mediante bacteriología y realización del test Limulus para descartar la presencia de toxinas bacterianas. El búfer empleado fue acetato en siete sujetos y bicarbonato en otros dos.

Se realizaron mediciones, mediante técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA), de niveles plasmáticos de interleuquina-1 fracción alfa (IL-1) y beta-2 microglobulina (B2-M) cuantificados en pgs/ml y mgs/l respectivamente.

Inicialmente se compararon los valores basales de IL-1, previos al estudio con la primera membrana, frente a dos grupos controles, de edad media similar, de ocho sujetos sanos (S) y siete en situación de insuficiencia renal crónica sin tratamiento dialítico y con valores inferiores a 15 ml/min de aclaramiento de creatinina (IRC).

Con posterioridad, en cada uno de los pacientes en HD se extraían, durante la tercera sesión de la semana de tratamiento con la correspondiente membrana, determinaciones en los momentos inicial, medio y final de la diálisis. Cada paciente fue en todo momento control de sí mismo con respecto a la membrana utilizada.

Todas las determinaciones intradiálíticas fueron corregidas, para obviar el factor de hemoconcentración, según la relación de variación concomitante en las proteínas totales plasmáticas. Asimismo, todas las determinaciones se realizaron por triplicado, observándose una variación intraensayo mínima (inferior a 5%), dándose por válida la media de los tres valores de una misma determinación. Con el fin de evitar también la variación interensayo el análisis de todas las muestras lo efectuamos el mismo día y con reactivos pertenecientes al mismo lote.

Los análisis estadísticos en la evaluación de los cambios agudos de los valores de IL-1 y B2-M intradiálisis se efectuaron mediante el test de Wilcoxon para muestras no paramétricas. En el caso de comparación intergrupos se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney.

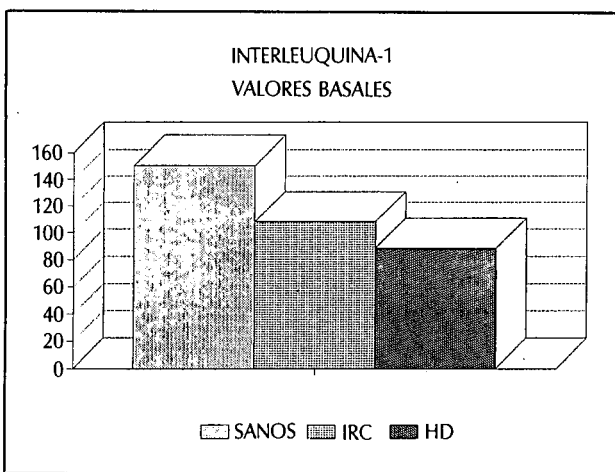


Fig. 1.—Cuantificaciones de valores medios globales de IL-1 en tres grupos de sujetos: sanos, insuficientes renales crónicos y hemodiálisis (previos al estudio con las cinco membranas).

Tabla I. Valores de IL-1 con las 5 membranas estudiadas

	INICIAL	MITAD	FINAL
CU	86,1 ± 27,48	104,6 ± 28,84 *	81,4 ± 20,04
PAN	98,5 ± 57,46	129 ± 51,11 **	98,5 ± 54,66
PSF	75,28 ± 10	76 ± 17,43	84 ± 13,67
EVAL	69,62 ± 17,95	72,12 ± 15,51	75,5 ± 16,66
AC	56,42 ± 14,96	75,14 ± 20,78 *	75,42 ± 26,49 *

* p < 0,05 . ** p < 0,01. Mitad vs. inicial. Test de Wilcoxon.

Resultados

Niveles basales de IL-1 (figura 1):

Los valores de IL-1 en el grupo HD, previos al estudio del compartimiento intradiálítico, fueron de 88,2 ± 11,4 (56-110), mientras que en el grupo S las determinaciones eran de 150,5 ± 78,8 (69-303) y en el de IRC 108,1 ± 48,3 (64-195). Sin embargo, la comparación mediante análisis estadístico no mostró diferencia significativa, probablemente porque existía una mayor dispersión de resultados en los grupos S e IRC. No existía una correlación apreciable entre el tiempo de estancia en HD y el nivel de IL-1, así como tampoco entre esta última y el grado de deterioro de función renal en el grupo IRC.

Comportamiento intradiálítico de la IL-1 con las diferentes membranas (tabla I y Figs. 2 a 6)

Observamos una aparente producción intradiálítica de IL-1 fundamentalmente con las membranas de CU, PAN y AC en la muestra tomada a mitad del tiempo de duración de la sesión de HD, para posteriormente al final de la diálisis retornar a valores similares a los del momento inicial.

La variación fue más importante en el caso del PAN (129 ± 51,11 vs. 98,5 ± 57,46. p < 0,01) que con el CU (104,6 ± 28,84 vs. 86,1 ± 27,48. p < 0,05). La membrana de AC fue la única que mostró una persistente elevación de los niveles de IL-1, tanto a mitad (75,14 ± 20,78. p < 0,05) como al final (75,42 ± 26,49. p < 0,05) de diálisis con respecto al inicio (56,42 ± 14,96). Las elevaciones intradiálisis menos marcadas con los valores del inicio correspondieron a las membranas de PSF (76 ± 17,43 vs. 75,28 ± 10) y EVAL (72,12 ± 15,51 vs. 69,62 ± 17,95).

No se apreció tampoco diferencia significativa entre los valores iniciales de las diferentes membranas, si bien la impresión inicial lo sugería en algún caso como el de PAN (98,5 ± 54,66) vs. AC (56,42 ± 14,96).

Niveles basales de B2-microglobulina

Los niveles globales de B2-M en el grupo de pacientes en HD fueron de 32,8 ± 11,47, altamente significati-

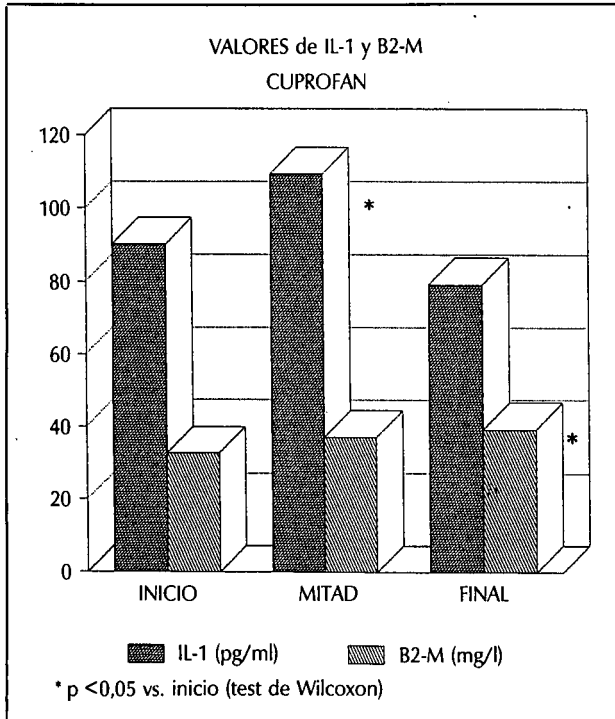


Fig. 2.—Cuantificaciones de valores medios globales en los pacientes estudiados con la membrana de cuprofan.

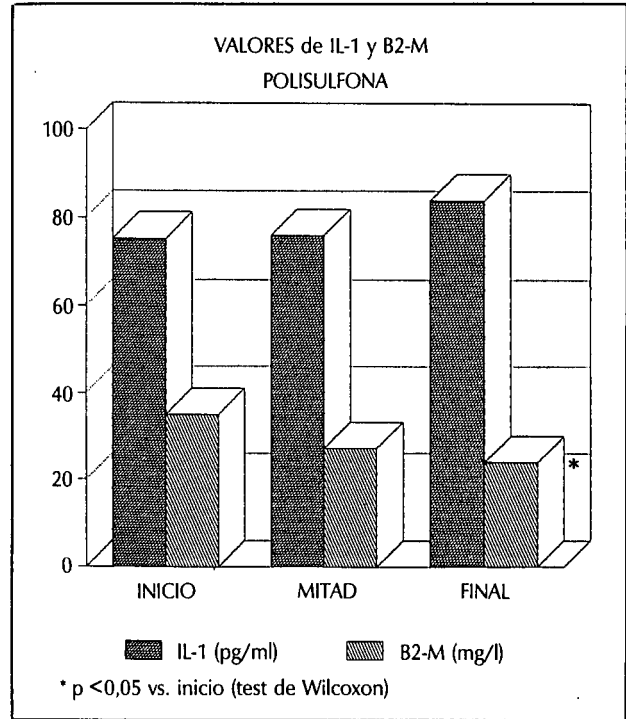


Fig. 4.—Cuantificaciones de valores medios globales en los pacientes estudiados con la membrana de polisulfona.

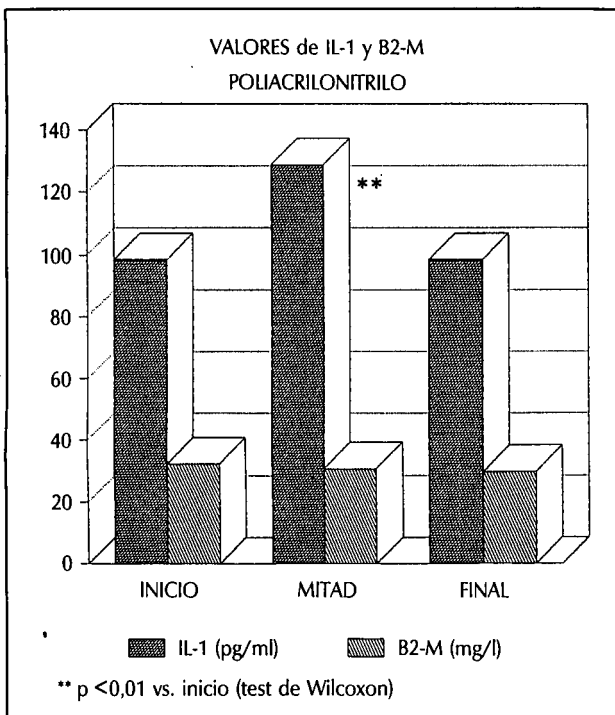


Fig. 3.—Cuantificaciones de valores medios globales en los pacientes estudiados con la membrana de poliacrilonitrilo.

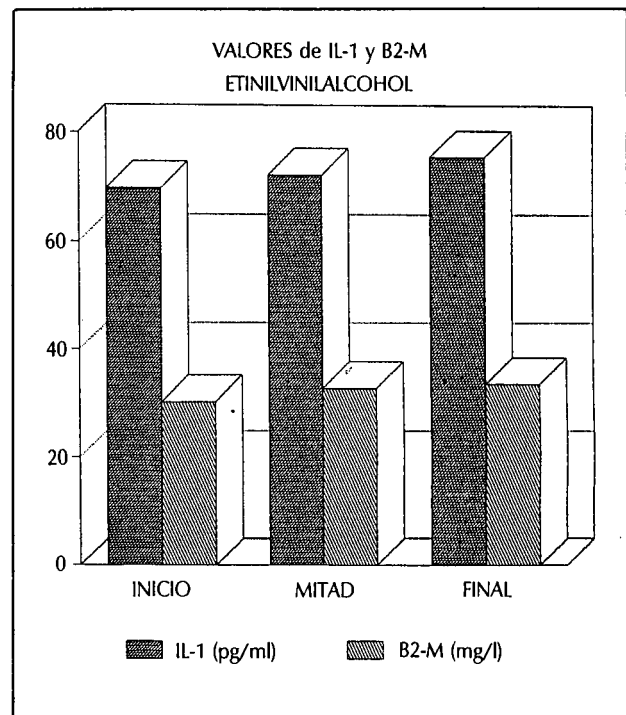


Fig. 5.—Cuantificaciones de valores medios globales en los pacientes estudiados con la membrana de etinilvinilalcohol.

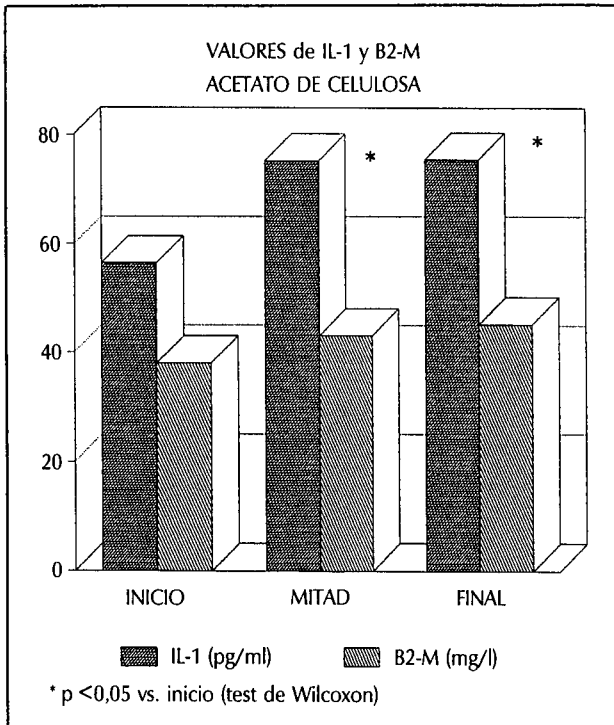


Fig. 6.—Cuantificaciones de valores medios globales en los pacientes estudiados con la membrana de acetato de celulosa.

vos en su elevación con respecto a los valores normales establecidos en nuestro laboratorio de control (4,5 ± 2,3).

Comportamiento intradialítico de la B2-microglobulina con las diferentes membranas (tabla II)

Los valores de B2-M mostraron una tendencia a la elevación con la membrana de CU y al descenso con la de PSF, si bien sólo alcanzaban significación estadística en las determinaciones del final de la HD comparadas con las del inicio (39,4 ± 10,3 vs. 32,7 ± 1,02 para el CU. p < 0,05; 24 ± 10,04 vs. 35 ± 12,13 para la PSF. p < 0,05). No resultaron ser estadísticamente significativas las modificaciones existentes con las otras tres membranas, al alza en el caso de AC (45,2 ± 13,4 vs. 38 ± 10,4) y EVAL (33,6 ± 7 vs. 30,3 ± 10,1) y a la baja con PAN (29,7 ± 10,5 vs. 32,12 ± 8,06).

Tabla II. Valores de B2-Microglobulina con las 5 membranas estudiadas

	INICIAL	MITAD	FINAL
CU	32,7 ± 11,02	37,2 ± 10,4	39,4 ± 10,3 *
PAN	32,12 ± 8,06	30,6 ± 10,9	29,7 ± 10,5
PSF	35 ± 12,13	27,3 ± 12,2	24 ± 10,4 *
EVAL	30,3 ± 10,1	32,8 ± 7,07	33,6 ± 7
AC	38 ± 10,4	43,1 ± 13,9	45,2 ± 13,4

* p < 0,05 Final vs. inicial. Test de Wilcoxon.

Discusión

En 1983 el grupo de Shaldon introduce la hipótesis de que muchos de los efectos indeseables de la HD a largo plazo, como la pérdida de masa ósea, el catabolismo proteico, la amiloidosis e incluso también fenómenos agudos como las tendencias hipotensivas y las reacciones piréticas, pueden ser debidas al estímulo de monocitos humanos, con la liberación de citoquinas como la IL-1^{1, 3, 5, 6, 8}.

La Interleuquina -1 es una citoquina que posee un peso molecular de 17.000 a 18.000 Daltons (no dializable) y que está dotada funcionalmente con características de sustancia reactante de fase aguda⁴.

Por otra parte Gejyo y cols. involucran a la B2-M, al descubrir sus depósitos a nivel del material amiloide, como la sustancia responsable en la génesis del cuadro de la amiloidosis del paciente en HD y, en particular sobre todo, del síndrome del túnel carpiano².

En nuestro trabajo hemos realizado un estudio comparativo del comportamiento «in vivo» de estas dos sustancias a nivel de sus variaciones agudas intradialisis. Nuestros resultados sugieren que existe una influencia diferenciadora, según el tipo de membrana estudiada, para la producción de IL-1 presumiblemente por interacción monocito-membrana. Los materiales más biocompatibles, desde este punto de vista, son los de PSF y EVAL, siendo las otras tres membranas claramente inductoras de IL-1. Dos de ellas son de naturaleza celulósica. La tercera, el PAN, teóricamente admitida como más biocompatible, es sin embargo la que experimenta una mayor respuesta de IL-1.

Este dato sugiere que no existe una relación entre la liberación de IL-1 y otros fenómenos de bioincompatibilidad ligados a células leucocitarias, como son la activación del complemento (reconocido estímulo de la secreción de IL-1 por los monocitos) o la liberación de enzimas lisosomales (elastasa, lactoferrina, etc.) de los polimorfonucleares.

La actividad cuantificada de IL-1 en ensayos biológicos de cultivos monocitarios obtenidos a partir de muestras extraídas de pacientes en HD ofrece otra posibilidad de estudio «in vivo» metodológicamente diferente a la nuestra. Algunos autores, como Haeffner-Cavaillon y cols. han hallado de esta manera indicios de producción intradialítica de IL-1 tanto con membranas estimuladoras del complemento, como con otras que no lo son⁹. Estos y otros autores apuntan la posibilidad de que la IL-1 sintetizada por los monocitos activados pueda permanecer intracelular un tiempo indeterminado antes de su definitiva liberación al medio plasmático^{9, 15}.

Existen estudios «in vitro», como el de Amato y cols., que describen resultados aparentemente contradictorios con los realizados in vivo: En sus experiencias refieren que el simple contacto entre membranas de HD y monocitos no es suficiente estímulo para una producción abundante de IL-1, a menos que se añadan lipopolisa-

cáridos exógenos. Con todo, describen una modesta producción de IL-1 con materiales sintéticos de PAN y PSF y prácticamente nula, curiosamente, con los de naturaleza celulósica, tipo CU. Los dializadores reusados tampoco mostraron tendencia a ser inductores de IL-1¹⁴.

En nuestro estudio la comparación de los valores de IL-1 con sujetos sanos y urémicos parecía hablar a favor de una cierta tendencia a un déficit de función monocitaria a medida que avanza la uremia y que se llega a la situación de la necesidad clínica de HD. Sin embargo estas diferencias no eran estadísticamente significativas. En cualquier caso, parece estar ya admitido por estudios de otros autores que no existe tal déficit inmunológico en el paciente en HD. No ocurre lo mismo en el caso de otras linfoquinas como, por ejemplo, la IL-2, la cual es secretada por linfocitos T - Helper¹³. Es decir, que el mayor déficit funcional de células inmunocompetentes radica sobre todo en la función linfocitaria, estando preservada la función monocitaria.

Por lo que hace referencia a la producción de B2-M sólo hemos observado, en nuestra experiencia, una clara producción intradialítica de dicha sustancia en el caso del empleo de la membrana de CU y una disminución con el uso de PSF.

La interacción sangre-membrana ha sido admitida hasta hace poco como responsable de la generación de B2-M con membranas fundamentalmente del tipo celulósico y, en particular, de CU^{7,10}. La génesis de B2-M no se ha podido explicar hasta ahora de una manera definitiva. Muchos piensan que su origen está en un fenómeno de simple desprendimiento o «shedding» desde la superficie celular de leucocitos estimulados por el contacto con la membrana y no tanto de una producción celular incrementada agudamente (la B2-M posee la estructura de las cadenas ligeras de los antígenos de histocompatibilidad clase II).

Por su parte, las membranas de alta permeabilidad, así como las técnicas de HD con alto flujo sanguíneo, son las que promoverían una mejor eliminación de la B2-M. En la valoración de estas variaciones intradialíticas hay que tener también presente la corrección del efecto de hemoconcentración¹⁰⁻¹².

Para algunos autores la producción de B2-M por el simple contacto con la membrana tiene que estar ya definitivamente excluida. Describen la ausencia de variaciones séricas significativas de B2-M durante las diálisis ficticias, en las que no existe una circulación de líquido dializante^{11,12}. Probablemente, en la génesis de la B2-M influyan otros factores además del dializado, como son las variaciones de la osmolaridad sanguínea¹².

La importancia del dializado en reacciones de bioincompatibilidad, nos lleva de nuevo a discutir su papel en la liberación de la IL-1. Hasta ahora parece haberse dado una mínima importancia al contacto sangre-membrana, habiendo demostrado muchos autores su relación con la existencia de contaminaciones bacterianas del agua con endotoxinas de naturaleza lipopolisacárida que, a

pesar de no traspasar la membrana de HD, puedan ejercer influencia en el compartimiento sanguíneo^{6,18}. Por otra parte, existen otras sustancias de origen bacteriano y de pequeño peso molecular (con capacidad para traspasar la membrana desde el dializado al compartimiento sanguíneo), los muramil-dipéptidos, que no son detectadas por ensayos biológicos (test Limulus) y que pueden ser responsables de producir IL-1¹⁴⁻¹⁸. Los fenómenos de retrofiltración, el empleo de acetato como tampón y las partículas plásticas derivadas de los tubos de hemodiálisis son otros factores a los que se atribuyen importancia en la inducción de IL-1^{6,15,19}.

Sin embargo, al análisis de nuestros resultados pensamos que no es desdeñable la simple interacción monocito-membrana como responsable de una producción aguda de IL-1, aunque no sea especialmente cuantiosa. El estudio lo realizamos de una manera secuencial, con criterios de HD convencional, cambiando consecutivamente diferentes tipos de membranas, sin existir apreciables variaciones en el estado clínico del paciente y habiendo descartado previamente la contaminación bacteriana. Con todas estas circunstancias presentes el comportamiento de los niveles de IL-1 fue diferente según la membrana estudiada. Existen dos membranas, EVAL y PSF, que son las que se comportan como no inductoras de la producción intradialítica de IL-1.

El número limitado de enfermos que seguían tratamiento de HD con baño de bicarbonato (sólo dos del total de nueve) no nos permitía en el presente estudio valorar un posible comportamiento diferente de la IL-1 en los diferentes tipos de membrana según qué búffer fuese utilizado.

En nuestro estudio observamos que las membranas no inductoras de IL-1, EVAL y PSF, tampoco promueven la aparición de B2-M, siendo además la PSF aclaradora de dicha sustancia. Entre las inductoras, PAN y AC son las que no promueven a su vez una aparente producción intradialítica de B2-M, como sí parece ser el caso de CU. No obstante, somos conscientes de que estos datos han de ser tomados con cautela, dado que al no haber medido la B2-M en baño tras paso por el dializador, no podemos descartar la teórica situación de que existiese en el caso de PAN, EVAL y AC una producción equivalente a su aclaramiento.

Los resultados del estudio comparativo entre la inducción de IL-1 y el comportamiento intradialítico de la B2-M parecen desmentir el que tenga influencia, por lo menos de una manera aguda e inmediata, la producción de IL-1 en la generación de B2-M. No podemos descartar, no obstante, la posibilidad de un efecto retardado más allá del tiempo de la sesión de HD.

Bibliografía

1. Henderson LW, Koch K, Dinarello C y Shaldon S: Hemodialysis hypotension. The Interleukin hypothesis. *Blood Purif* 1:3-8, 1983.
2. Gejyo F, Momma N, Suzuki Y y Arakawa M: Serum levels of Beta-2

- Microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *New Engl J Med* 314:585, 1986.
3. Shaldon S: The Interleukin-1 Hypothesis - An Update. *Blood Purif* 6:162-163, 1988.
 4. Dinarello C: Interleukin-1 - Its multiple biological effects and its association with hemodialysis. *Blood Purif* 6:164-172, 1988.
 5. Dinarello C, Koch K y Shaldon S: Interleukin-1 and its relevance in patients treated with hemodialysis. *Kidney Int* 33:Suppl. 24; 21-26, 1988.
 6. Bingel M, Lonnemann G, Shaldon S, Koch K y Dinarello C: Human Interleukin-1 production during hemodialysis. *Nephron* 43:161-163, 1986.
 7. Knudsen P, Ah-Kau Ng y Zhuoru Liu: Beta-2 Microglobulin Synthesis is increased during activation of human monocytes. *Blood Purif* 6:178-187, 1988.
 8. Shaldon S, Dinarello C, Koch K, Lonnemann G, Bingel M, Granolleras C, Deschodt F, Branger B, Oulès R y Fourcade J: Interleukin-1 and Dialysis. *Adv. Nephrol* 17:423-434, 1988.
 9. Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon J-M, Ciancioni C, Bacle F, Delons S y Kazatchkine D: In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* 35:1212-1218, 1989.
 10. Floege J, Granolleras S, Shaldon S y Koch K: Dialysis-related Amyloidosis: Pathogenetic aspects and open questions. *Nephrol Dial Transplant* 4:Suppl. 3; 3-6, 1989.
 11. Ota K, Kitano U y Miyasaka N: Clinical and pathophysiological aspects of dialysis-associated Amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 4: Suppl. 3; 7-10, 1989.
 12. Vienken J y Harding M: Dialysis membranes and B2-Microglobulin: Interactions, Limitations and Perspectives. *Nephrol Dial Transplant*, 4 Suppl. 3; 27-31, 1989.
 13. Kurz P, Köhler H, Meuer S, Hütteroth T y Meyer K: Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 29:1209-1214, 1986.
 14. Amato M, Cozzolino F, Bergesio F, Salvadori M, Torcia MG, Carrossino A y Sodi A: In vitro Interleukin-1 Production by different Dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 3:432-434, 1988.
 15. Dinarello C, Lonnemann G, Bingel M, Koch K y Shaldon S: Biological consequences of Monocyte activation during hemodialysis. *Contr Nephrol* 59:1-9 (Karger, Basel), 1987.
 16. Dinarello C y Krueger J: Induction of Interleukin-1 by synthetic and naturally occurring muramyl peptides. *Federation Proceedings* 45:2545-2548, 1986.
 17. Henderson L y Chenoweth D: Biocompatibility of artificial organs: An overview. *Blood Purif* 5:100-111, 1987.
 18. Bommer J, Becker K, Urbaschek R, Ritz E y Urbaschek B: No evidence for endotoxin transfer across high flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol* 27:278-282, 1987.
 19. Bommer J, Weinreich T, Lovett DH, Bouillon R, Ritz E y Gemsa D: Particles from dialysis tubing stimulate Interleukin-1 Secretion by Macrophages. *Nephrol Dial Transplant* 5:208-213, 1990.