

## I. INTRODUCCION

# *Introducción al III Simposio Internacional del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica de la Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo sobre «Avances en diálisis y trasplante»*

F. Ortega y L. Hernando

### **INTRODUCCION. HECHOS RELEVANTES SUCEDIDOS EN EL ULTIMO AÑO PARA EL INSTITUTO**

Apenas se han cumplido dos años de la constitución (12-IX-1994) del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica y ya se ha celebrado su *III Simposio Internacional*, en esta ocasión dedicado a los «Avances en diálisis y trasplante», con más de 15 participantes invitados entre conferenciantes y moderadores y unos 200 asistentes inscritos, todos activos.

El instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica ha crecido tanto en el número de unidades de investigación que lo integran como en el de actividades científicas y, lo que es más importante, en producción científica medida por el número y calidad de los artículos, monografías y capítulos de libros publicados, tesis realizadas y conferencias pronunciadas. También, consecuentemente, su presupuesto ha sufrido un sustancial incremento, y afortunadamente son también más los patrocinadores que apoyan la labor del Instituto.

Durante el último año se ha producido la adscripción de dos nuevas unidades de investigación que formaron parte del Instituto desde sus comienzos. El día 8 de febrero de 1996 se firmó un convenio con la Caja de Ahorros de Asturias mediante el cual se concretaba la integración del Laboratorio de Investigación de Genética del Hospital Central de Asturias en Oviedo, dirigido por el Dr. Eliecer Coto.

Por otra parte, el día 25 de abril de 1996 se firmó el convenio de colaboración con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas para dar entrada en el Instituto al Laboratorio de Biología Vascolar

del Centro de Investigaciones Biológicas, dirigido por el Dr. Santiago Lamas.

La presencia del Instituto se dejó ya notar por primera vez en el XXVI Congreso de la Sociedad Española de Nefrología con 10 comunicaciones orales y de la Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica con 8 entre comunicaciones orales y murales.

En noviembre de 1996, el Dr. José María Mato, presidente hasta el mes de junio pasado del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se ha incorporado al Instituto «Reina Sofía» como director científico.

### **UNIDADES DE INVESTIGACION DEL INSTITUTO Y SU PRODUCCION CIENTIFICA**

En el momento presente, el Instituto cuenta ya con las siguientes unidades de investigación:

1. *Unidad de Metabolismo Oseo-Mineral del Hospital Central de Asturias y de la Universidad de Oviedo*, dirigido por el Dr. Jorge Cannata.

Sus líneas de trabajo se centran en la toxicología de elementos traza. Realiza estudios clínicos y experimentales. Estos últimos se llevan a cabo tanto en animales de experimentación como a nivel celular y molecular.

Sus campos de interés se centran en el estudio de los mecanismos de toxicidad del aluminio, su prevención y el empleo de nuevos productos con potencial terapéutico.

Otra área de investigación de la que se ocupa son los estudios epidemiológicos destinados a conocer

la prevalencia de distintas enfermedades del metabolismo óseo, incluidas las distintas formas de osteodistrofia renal.

A lo largo del último año se han realizado avances acerca de los mecanismos moleculares de toxicidad del aluminio sobre la función paratiroidea, sobre el transporte plasmático y captación celular del aluminio y sobre el efecto de dosis reducidas de quelantes en la movilización de este metal.

La actividad científica en 1996 ha supuesto:

- 23 artículos publicados en las siguientes revistas: *Nephrol, Dial, Transplant* (4), *Osteoporosis International* (4), *Reumo* (3), *JBMR* (2), *Medicina Clínica* (1), *Nefrología* (1), *J Bone Min Res* (1), *Bone* (1), *Seminarios de Nefrología* (1), *Revista Portuguesa de Nefrología e Hipertensión* (2), etcétera.

- 2 capítulos de libros.

- 1 tesis doctoral.

En el Anexo I se hace una relación detallada de todos estos trabajos, así como de:

- 19 conferencias pronunciadas y
- 38 resúmenes de las correspondientes presentaciones a congresos.

Esta Unidad ha recibido también el Premio Hospital 1996 al tema libre de hemodiálisis.

2. *Unidad de Fisiología Renal y Cardiovascular del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca*, dirigido por el profesor José Miguel López-Novoa.

Sus líneas de investigación son:

1. Papel de distintos mediadores vasoactivos en la nefrotoxicidad de la gentamicina:

- \* Mecanismos implicados en la contracción de las células mesangiales por la gentamicina:

- Activación de la fosfolipasa A2, aumento de la síntesis de PAF y prostaglandinas.

- Aumento de la concentración de calcio citosólico y mecanismos implicados.

- Síntesis de radicales libres de oxígeno y activación celular secundaria.

- \* Papel del óxido nítrico (NO) en la nefrotoxicidad de la gentamicina:

- Mecanismos de activación de la síntesis de NO y enzimas implicadas.

- Efecto de la estimulación o inhibición de la síntesis de NO en la función renal.

- Papel del NO en la hipertrofia compensadora tras la nefrotoxicidad.

2. Mecanismos implicados en la fibrosis glomerular y túbulointersticial secundaria a hipertensión arterial:

- \* Evolución de la fibrosis glomerular y túbulo-intersticial y de la función renal en estudios a largo plazo (6 meses) en tres modelos de hipertensión: masa renal reducida (nefrectomía 5/6), ratas espontáneamente hipertensas y ratas diabéticas (estreptozina) con coartación de aorta:

- Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre los parámetros anteriormente descritos.

- Evolución de los componentes de la matriz extracelular en animales con y sin tratamiento.

- Papel del TGFbeta en la respuesta al tratamiento.

- \* Papel de la proliferación celular y la apoptosis en la esclerosis glomerular y túbulointersticial:

- Mecanismos de la inducción de proliferación y apoptosis.

- Efectos del tratamiento sobre la proliferación y apoptosis.

- Genes implicados en el balance proliferación/apoptosis.

La actividad científica medida únicamente por trabajos publicados o en prensa ha consistido en: 17 publicaciones en *Renal Failure* (2), *Nephrology* (1), *Nephron* (2), *Seminars in Nephrology* (1), *Nefrología* (3), *Hypertension* (1), *Environmental Toxicol Pharmacol* (2), *American Journal of Physiology* (1), *Experimental Nephrology* (3), *Kidney and Blood Pressure Research* (2).

- 30 comunicaciones a congresos.

Para una información más detallada se puede ver el Anexo II.

3. Las *Unidades del Laboratorio de Nefrología Experimental de la Fundación Jiménez Díaz y la Universidad Autónoma de Madrid*, dirigidas por los Dres. Jesús Egido, Santos Casado, Carlos Caramelo y Antonio López Farré.

Sus trabajos se centran en los siguientes campos de interés:

- a) El papel del sistema renina angiotensina y de la endotelina en la progresión de las enfermedades renales.

- b) El estudio de la participación del factor activador de las plaquetas (PAF) en la homeostasis de las células renales (proliferación *versus* apoptosis) y en la proliferación y síntesis de proteínas de matriz.

- c) El estudio del metabolismo de proteínas de matriz extracelular y de los mecanismos de esclerosis en las glomerulonefritis evolutivas.

- d) El papel de las estatinas en la modulación del daño renal.

- e) Las relaciones entre el sistema renina angiotensina y el endotelio vascular.

f) La interacción de las células que conforman el entorno vascular. Papel de la ASA.

g) Los modelos experimentales de hipertensión y daño renal.

h) La disfunción endotelial en la HTA humana.

i) Los mecanismos de angiogénesis. El factor de crecimiento endotelial.

La actividad científica de estos grupos se ha concretado en:

1.º 35 publicaciones en *Kidney International* (7); una de ellas corresponde a un Nephrology Forum con el Dr. J. Egido como conferenciante principal; *Nephron* (4), *American Journal of Physiology* (3), *Circulation Research* (1), *Circulation* (2), *Arter Thromb Vasc Biol* (2), *Nephrology* (1), *Clinical Experimental Immunology* (1), *Nephrol Dialysis & Transplantation* (2), *Journal of Immunology* (2), *Journal of Clinical Microbiology* (1), *Hipertensión* (1), *Hypertension* (1), *Clinical Science* (1), *American Journal of Pathology* (1), *Frontiers in Bioscience* (1), *Postgraduate Medicine Journal* (2), *European Journal of Pharmacology* (1) y *Current Opinion in Critical Care* (1).

2.º En 11 artículos aceptados y pendientes de modificaciones menores.

3.º En 17 capítulos de libros y monografías y un libro de A. López Farré y de S. Casado, «Nuevos aspectos en el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico», editado por Bayer, S.A., 27 páginas, 1996.

4.º 12 clases o seminarios de doctorado y cuatro tesis doctorales.

5.º 26 conferencias invitadas.

6.º Presidencia y organización del Congreso «Biología de la pared vascular. Del laboratorio a la clínica», en Madrid.

7.º *Varios premios de investigación básica* y entre ellos el de la *Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo de 1996* y otros internacionales (ver Anexo III).

4) *El Laboratorio de Biología Vascular (Departamento de Estructura y Función de Proteínas) del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) de Madrid, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas*, dirigido por el Dr. Santiago Lamas, trabaja en las siguientes líneas:

– Regulación molecular del tono vascular. Se trata de conocer cómo los factores endoteliales con capacidad vasoactiva actúan e interaccionan entre sí para regular de forma paracrina el tono vascular. En concreto, la actividad investigadora se centra en el estudio de la regulación de la expresión de genes que codifican paraproteínas que intervienen en este fenómeno, como la óxido nítrico sintasa y la preproendotelina-1. En colaboración con el profesor Giménez Gallego en el CIB, se están

estudiando los mecanismos moleculares por los que los factores de crecimiento, como el FGF, son vasodilatadores.

– Expresión de factores endoteliales vasoactivos en situaciones fisiopatológicas. En concreto se está interesado en estudiar qué sucede en las células endoteliales cuando son expuestas a inmunosupresores (ciclosporina y FK-506) y productos proaterogénicos como la LDL oxidada. Se está investigando asimismo la señalización intracelular y la participación de factores de transcripción sensibles al estrés oxidativo y nitrosativo en el endotelio.

– Regulación de la expresión de genes proinflamatorios en células mesangiales humanas. De forma concreta se está interesado en conocer las vías de regulación de la co-expresión de la óxido nítrico sintasa inducible y de la ciclooxigenasa tipo 2 en este tipo celular, ya que ambos genes participan activamente en la respuesta inflamatoria renal.

– Caracterización molecular de nuevas isoformas de NO sintasa y relaciones estructura-función de la NOS endotelial. Se ha logrado identificar, en colaboración con un grupo de ciencias medioambientales del CSIC, la presencia de NOS en plantas y se pretende purificar y clonar esta isoforma. En la NOS endotelial se está interesado en obtener dominios estructurales con capacidad funcional en cuanto a su capacidad de unión a sustrato (arginina) y cofactores críticos para su actividad (tetrahidrobiopterina).

La producción científica ha consistido en el último año en:

– 17 artículos publicados en las siguientes revistas: *Am J Physiol* (3), *Hepatology* (2), *Exp Nephrol* (2), *Kidney Int* (1), *Gastroenterology* (1), *Biochemical J* (1), *J of Biological Chemistry* (1) *Proc Natl Acad Sci USA* (1), *FEBS Letters* (1), *Nefrología* (3).

– 3 capítulos de libros o monografías.

– 4 comunicaciones a congresos.

– 1 tesis doctoral dirigida.

– 3 conferencias invitadas.

– *Premio César Llamazares* al mejor artículo publicado en la revista *Nefrología* 1996.

Para un mayor detalle puede consultarse el Anexo IV.

5) *Unidad de Investigación del Laboratorio de Genética del Hospital Central de Asturias, de Oviedo*, dirigido por el Dr. Eliecer Coto García, que trabaja, entre otras líneas en genética de la poliquistosis renal del adulto.

Su muy reciente adscripción, no le ha permitido todavía llevar a cabo actividades en el período de incorporación al Instituto.

Globalizando toda esta actividad y teniendo en cuenta sólo los artículos originales (no se incluyen

en el cómputo resúmenes, revisiones ni capítulos de libros), el índice del impacto total de las publicaciones del Instituto ha sido en 1996 de 183.824, y el índice de impacto medio por artículo, de 3.342, con arreglo al *Journal Citation Reports* de 1993.

En otro orden de cosas, el Instituto empezó a promover líneas propias de investigación en 1995, cumpliendo uno de sus objetivos principales, que es el de «desarrollar líneas de investigación sobre productos y equipos utilizados en el tratamiento clínico de las enfermedades renales, para ofrecer a la comunidad sanitaria y a la administración una valoración independiente en materia de control de calidad, basada en criterios científicos objetivos». Tras haber consultado a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, adscrita al Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo, sobre qué aspectos era preferible que el Instituto iniciase investigaciones en el campo de la nefrología, se presentaron dos proyectos. Uno de ellos, «*Evaluación clínica del uso de membranas biocompatibles en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica*», dirigido por el Dr. Julio Botella García, jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Puerta de Hierro y del centro «Los Lauros», de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo, tiene como principales objetivos: objetivar si la mortalidad, la necesidad de ingresos hospitalarios, sus causas y la duración de los mismos, las necesidades de eritropoyetina, el estado de nutrición, la incidencia de infecciones y los niveles prehemodiálisis de  $\beta$ -2-microglobulina son distintos según el tipo de membrana utilizada (con mayor biocompatibilidad o convencionales).

El otro proyecto, «*Esperanza y calidad de vida en pacientes de edad avanzada en terapia sustitutiva de la insuficiencia renal terminal*», dirigido por el doctor Francisco Ortega Suárez, ya está en marcha desde hace 9 meses y aúna la experiencia de la práctica totalidad de las unidades hospitalarias (7) y extrahospitalarias (2) de Asturias de los últimos diez años, con un corte transversal actual, información que, en el momento presente, está recogida y siendo analizada. Por otra parte, se está estudiando prospectivamente esperanza y calidad de vida en estas unidades y en otras del Hospital General de Segovia (2), Fundación Jiménez Díaz (3) y del Hospital Juan Canalejo, de La Coruña, en los enfermos añosos tanto diazados (hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria) como trasplantados.

Ambos trabajos han sido objeto de sendas solicitudes de ayuda al Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio para proyectos de investigación en el año 1995. El primero ha vuelto a ser presentado en la convocatoria de 1996, tras ser rechazado en la

forma presentada en el ejercicio anterior. El segundo obtuvo la ayuda del FIS en 1995 para un período de tres años.

## II SIMPOSIO INTERNACIONAL

Durante el mes de noviembre de 1995 tuvo lugar en Salamanca el II Simposio Internacional sobre «*Nefropatía diabética y progresión de la insuficiencia renal*», en el que se trataron tres temas importantes: la fisiología y fisiopatología de las células mesangiales, algunos de los mecanismos de progresión de la insuficiencia renal y la nefropatía diabética. Asistieron 200 médicos, que se distribuyeron aproximadamente al 50% entre nefrólogos y generalistas. Se cumplieron así los dos grandes objetivos del simposio: a) dar noticia de los últimos avances en estos campos, y b) procurar formación continuada de ellos.

Las conferencias fueron recogidas en un número monográfico de la revista *Nefrología* (Suplemento 3 de 1996).

## CONVENIOS DE COLABORACION Y AYUDAS DE MECENAZGO

A lo largo del año se han firmado o prorrogado varios convenios con diversos patrocinadores, unos para trabajos concretos y otros, de gran trascendencia, con carácter indefinido y que han merecido el calificativo de Instituciones de Mecenazgo. Algunas de estas instituciones han sido:

- *Agua Mineral Bezoya*, mediante convenio con el Instituto, firmado el 1 de diciembre de 1994.
- La propia *Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo* con los fondos conseguidos por la realización de un sinnúmero de actividades, organizadas por el voluntariado, cuya labor sigue siendo crucial para la financiación del Instituto.
- *Productos Roche, S A.*, que, sin firmar todavía un convenio, ya ha empezado a colaborar con el Instituto.
- Lo mismo cabría decir del *Laboratorio Fujisawa*.
- Han sido importantes también las ayudas recibidas de *Boehringer* y de la *Consejería de Asuntos Sociales de la Comunidad Autónoma de Asturias* para ayuda al III Simposio Internacional.

## VIII EDICION DE LOS PREMIOS A LA INVESTIGACION DE LA FUNDACION RENAL IÑIGO ALVAREZ DE TOLEDO

El 4 de junio de 1996, la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo otorgó en su VIII edición los pre-

mios a la Investigación Básica y Clínica, bajo la presidencia del ministro de Sanidad, José Manuel Romay Beccaria. El Premio a la Investigación Básica recayó en el trabajo «*Interacción de inmunocomplejos con receptores Fc de las células mesangiales. Una nueva diana en el tratamiento de las glomerulonefritis*», de los Dres. Carmen Gómez-Guerrero, Natalia Duque, María José López-Armada, María Teresa Casado, Julia Blanco, Fernando Vivanco y Jesús Egido, de la Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.

Además el jurado concedió un accésit al trabajo «*Ciclosporina A. Daño renal y antioxidantes*», de los Dres. Gabriel de Arriba y Trinidad Parra de la Unidad de Investigación del Hospital General de Guadalajara.

El Premio a la Investigación Clínica se concedió al trabajo «*Estudio de la calidad de vida de los pacientes en diálisis*», de la Dra. Fuensanta Moreno, del hospital Príncipe de Asturias, de Alcalá de Henares.

A esta edición se han presentado 2 trabajos clínicos y 9 experimentales. Ha sido también una convocatoria de gran nivel, lo que obligó a otorgar un accésit en el apartado de trabajos experimentales.

## ACTIVIDADES FUTURAS

Dos nuevas unidades de investigación han solicitado su adscripción al Instituto a lo largo de 1996.

Durante los días 20 y 21 del mes de marzo de 1997 tendrá lugar el *II Simposio Internacional sobre «Avances en osteodistrofia renal»* en Oviedo (satélite del Tercer Congreso Iberoamericano de Nefrología de Lisboa), organizado por la Unidad de Investigación del Metabolismo Oseo y Mineral del Dr. Cannata, el Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica y el Hospital Central de Asturias.

El *IV Simposio Internacional del Instituto «Reina Sofía»* se celebrará en Madrid a mediados de noviembre de 1997, fecha habitual de los simposios organizados por el Instituto.

## NOTICIAS DEL ULTIMO AÑO SOBRE LA CIENCIA

A escala de los países más desarrollados no dejan de crecer las voces de alarma acerca de los recortes presupuestarios para la investigación, sobre todo, básica. Así, los cinco estadounidenses galardonados este año con los premios Nobel de Física y Química han manifestado su preocupación por los malos augurios para la ciencia básica en el siglo XXI en su país. Recordaron que, según un estudio de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia

(AAAS), la financiación de I+D civil caerá hasta en un 23% en el año 2000 y también que los laboratorios privados están retrayéndose en su apoyo a la ciencia básica.

La revista *Science*, de la AAAS, denuncia continuamente en artículos y editoriales estos extremos, aunque, sobre todo, se hace eco de los numerosos intentos de recortes del presupuesto federal para la ciencia en EE.UU. Pero también *Science* publica informes con las mismas tendencias a la disminución presupuestaria en los restantes países más desarrollados.

En lo que se refiere a España, las tendencias son parecidas, y así Francisco Ayala, presidente de la AAAS, la asociación científica más numerosa del mundo, con 100.000 miembros, en una visita a nuestro país, reconocía que nuestra producción científica se había triplicado en la última década y su calidad medida por el impacto de los artículos publicados había aumentado en un 17% (13% en EE.UU y 12% en los países europeos más avanzados). Sin embargo, en términos absolutos todavía era un 60% de la de Italia y un 33% de la de Francia. Este autor señalaba como el crecimiento I+D en España había sido muy importante, del 0,3% al 0,9% del PIB en esa década (ver suplemento 1 de 1995 y suplemento 3 de 1996 de *Nefrología*), pero aún es menos del 50% del de los países de nuestro entorno, con un déficit muy sustancial de la inversión privada, aportación que estimaba como prácticamente 0 para la ciencia básica. No obstante, lo más preocupante es que la inversión pública se ha estancado e incluso tiende a bajar, lo que ya se está notando en el descenso del número de becarios.

Ello ha llevado al manifiesto de alarma lanzado este verano desde El Escorial por un grupo de científicos españoles prestigiosos.

Además de este grave problema general, existen otros. En un artículo reciente, el Dr. Santiago Lamas denunciaba que la investigación biomédica sigue siendo una asignatura pendiente en nuestros hospitales. A pesar de los esfuerzos de las agencias de investigación, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Ministerio de Sanidad), los departamentos de investigación de los hospitales públicos están poco desarrollados o infrautilizados.

Algunas de las causas que contribuyen a perpetuar el problema, según este autor, son:

1. *Económicas*. Al ser España un país desarrollado medio, parece lógico que las prioridades de gasto sanitario se dirijan hacia la asistencia. Sin embargo, la racionalización del gasto aprovechando mejor los recursos humanos debería permitir invertir una parte preestablecida del presupuesto de cada hospital en investigación.

2. **Culturales.** Es frecuente que en los hospitales la palabra «investigación» suscite opiniones estereotipadas, cuando no peyorativas. Es necesario desterrar esta mentalidad y convencer a los gestores de que la investigación de hoy es la asistencia de mañana, incorporando esta actividad al concepto de servicio público. Desgraciadamente parte de esta mentalidad es un reflejo del sentir social.

Aunque la mayor inversión en I+D en España en la última década nos ha hecho pasar del puesto mundial 28 (1972) al 12 (1986), el diferencial con los países más desarrollados sigue siendo importante, como se dice más arriba. Estamos, por otra parte, lejos de ser una sociedad donde la ciencia motive a los grupos de poder económico.

3. **Liderazgo científico y relaciones entre clínicos e investigadores básicos.** A comienzos de siglo destacan en nuestro país figuras preeminentes de la investigación básica y de la clínica, como Ramón y Cajal, Jiménez Díaz o Marañón. Afortunadamente, hoy hay excelentes investigadores básicos y magníficos clínicos, pero la comunicación entre ellos deja que desear. Habitualmente los departamentos de investigación viven de espaldas al hospital; así, la imbricación entre investigación clínica y básica es casi inexistente. Asimismo existe un divorcio entre clínicos e investigadores básicos de otras instituciones, tales como las universidades o el CSIC. Sin embargo, existen ya intentos para coordinar los esfuerzos de científicos básicos y clínicos y de unos grupos de investigación con otros, como el que promueve el Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica de la Fundación.

4. **Falta de desarrollo de programas específicos MIR o post MIR.** En España son raras las especialidades que desarrollan la formación de laboratorio. Así el médico que termina su residencia incorpora una importante experiencia de contacto con el enfermo, pero nula con el laboratorio de investigación. Ello contrasta con los programas de residencia y posterior «fellowship» de los sistemas educativos de otros países.

En su escrito, el Dr. Lamas apuntaba algunas soluciones: a) desarrollo de la investigación biomédica de calidad en los hospitales públicos; b) formalización de canales de comunicación entre hospitales y organismos de investigación; c) desarrollo de programas de investigación a través del MIR, con estancias programadas en los laboratorios de investigación. Dar pasos en esta dirección es imprescindible para no quedar descolgados definitivamente de la investigación biomédica de calidad.

En un sentido muy parecido se manifestaba el doctor Cannata en una entrevista muy reciente.

A pesar de todo, el progreso en las últimas cuatro décadas en atención sanitaria y en el nivel de salud,

como medida de los avances científicos, según el apartado «la salud global del mundo», de «*The Global Pulse of Science*» de agosto/septiembre de 1996 de la Academia de Ciencias de Nueva York, es muy significativo en prácticamente cada región del mundo. Las proyecciones de futuro predicen una tendencia estable continuando el progreso. Así, la esperanza de vida al nacer de 52 años en el África subsahariana, de 60 en la India, de 70 en China y Latinoamérica y de 75 en los países industrializados seguirá creciendo hasta ser en el año 2030 de 65, 70, 75 y 80, respectivamente. La probabilidad de morir antes de los 4 años mejorará, pasando del 1% en 1990 a casi 0 en el 2030 en los países industrializados, de 4 a 2% en China, de 6 a 2% en Latinoamérica, de 11 a 4% en la India y de 18 a 8% en el África subsahariana. Sin embargo, el África subsahariana sigue en un atraso muy considerable, como se puede comprobar por los datos anteriores, y todavía el diferencial entre los países ricos y los pobres sigue siendo muy importante. Por ejemplo, según este informe, el número de años de vida perdidos ajustados a discapacidad por enfermedad comunicable materna y perinatales es 60 veces inferior de los primeros a los últimos.

## Anexo I

### Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral del Hospital Central de Asturias

#### Artículos en revistas

1. Altadill A, Grosso S, Menéndez P, Gómez-Alonso C, Cannata JB: Diagnóstico bioquímico e histología de la osteodistrofia renal. *Seminarios de Nefrología* 1996 (en prensa).
2. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ and the European Vertebral Osteoporosis Study Group: The prevalence of vertebral deformity in european men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Min Res* 11: 1010-1080, 1996.
3. Cannata JB: Aluminium toxicity: its relationship with bone and iron metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 69-73, 1996.
4. Fernández-Martín JL, Menéndez P, Acuña G, Gómez C, Cannata JB: Staining of bone aluminium: Comparison between aluminon and solochrome azurine and their correlation with bone aluminium content. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 80-85, 1996.
5. Canteros MA, Fernández-Martín JL, Cannata JB: Effectiveness of deferiprone (L1) releasing the aluminium bound to plasma proteins in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1488-1489, 1996.
6. Barreto S, Canteros A, Fernández-Martín JL, Cannata JB: Importancia de la calidad de agua en la obtención de una solución de diálisis óptima. *Alcer* 1996 (en prensa).
7. Garay G, Grosso S, Douthat W, Fernández-Martín JL, Cannata JB, Massari PU: Influence of aluminium overload on the course of post-transplant parathyroid function. *Nephrology Dial Transplant* 11: 65-68, 1996.

8. Naves Díaz ML: Aplicaciones de técnicas no invasivas en el diagnóstico del metabolismo óseo: Prevalencia de la fractura vertebral y producción de fosfatasa alcalina en células aisladas. Tesis doctoral. *REEMO* 1996 (en prensa).
9. Grosso S, Fernández-Martín JL, Gómez C, Barreto S, Díaz C, Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica en España. Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 16: 158-166, 1996.
10. Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata JB, Dequeker J, Dodenhof C, Falch J, Johnell O, Khaw K-T, Masaryk P, Pols H, Poor G, Reid D, Scheidt-Nave C, Weber K, Silman AJ, Reeve J and the EVOS Study: Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe. *Osteoporosis Int* 1996 (in press).
11. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *Osteoporosis Int* 1996 (in press).
12. Altadill A, Gómez C, Virgós MJ, Díaz JB, Cannata JB: Entorno clínico de la fractura de cadera osteoporótica en Asturias. *REEMO* 5: 37-40, 1996.
13. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata JB, Dequeker J, Dodenhof C, Falch J, Masaryk P, Pols H, Poor G, Reid D, Scheidt-Nave C, Weber K, Varlow J, Kanis J, O'Neill T, Silman A and the EVOS Study: Bone density variations has similar effects on risk of vertebral deformity in men as in women and may explain variations in deformity rates between european populations. *JBR* 1996 (in press).
14. Barreto S, Gómez C, Menéndez P, Grosso S, Altadill A, Cannata JB: Hipofosfatasa del adulto. Presentación de tres casos. *Medicina Clínica* 1996 (en prensa)
15. Díaz López JB, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB: Radiología de la fractura vertebral osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria* 1: 11-15, 1996.
16. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D and the European Vertebral Osteoporosis Study Group: Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: Results from the european vertebral osteoporosis study. *JBR* 1996 (in press).
17. Naves ML, O'Neill TW, Silman AJ and the European Vertebral Osteoporosis Study Group: The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women. *Bone* 1996 (in press).
18. Naves ML, O'Neill TW, Silman AJ and the European Vertebral Osteoporosis Study Group: The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *Osteoporosis International* 1996 (in press).
19. Canteros A, Fernández-Martín JL, Cannata JB: Nuevas alternativas para el tratamiento de la intoxicación aluminica. *Rev Portuguesa de Nefrología e Hipertensión* 1996 (en prensa).
20. Cannata JB, Barreto S, Díaz-Corte C: Osteodistrofia renal: aspectos de interés sobre prevención y tratamiento. *Rev Portuguesa de Nefrología e Hipertensión* 1996 (en prensa).
21. O'Neill TW, Silman AJ, Naves M, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D with the European Vertebral Osteoporosis Study Group: Influence of hormonal and gynaecological factors on the risk of vertebral deformity in european women. *Osteoporosis International* 1996 (in press).
22. Kanis JA, Devogelaer JP and Carlo Gennari on behalf of the Scientific Advisory board and the Board of National Societies: Practical Guide for the Use of Bone Mineral Measurements in the Assessment of treatment of Osteoporosis: A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporosis International* 6: 256-261, 1996.
23. Barreto S, Menéndez-Rodríguez P, Cannata JB: Enfermedad ósea adinámica. *REEMO* 5: 111-114, 1996.

\* La Unidad está incluida dentro del European Vertebral Study.

#### Publicaciones en Libros

1. Cannata JB: Aluminium and iron relationship: Pathophysiological and clinical overview. En: *Aluminium Infant's Health and Nutrition*. Zatta PF and Alfrey AC, Eds. Italia 1996 (in press)
2. Cannata JB: Osteodistrofia renal. En: *Reumatología*. Editores: Pascual E, Rodríguez-Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino J. Barcelona 1996 (en prensa).

#### Anexo II

##### Unidad de Fisiología Renal y Cardiovascular

##### Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca

##### Artículos publicados y aceptados pendientes de publicación

1. Gómez-Garre DN, López-Farré A, Eleno N, López-Novoa JM: Comparative effects of dopamine and dopexamine on the glycerol-induced acute renal failure in rats. *Renal Failure* 18 (1): 59-68, 1996.
2. The role of Platelet activating factor and the effect of PAF-blocking receptors on the outcome of ARF. *Renal Failure* 18 (3): 489-499, 1996.
3. López-Novoa JM, Eleno N, Martínez-Maldonado M: Dynamics of renal glucose reabsorption in the rat. *Nephrology* 2155-160, 1996.
4. Rivas-Cabañero L, Valdavielso JM, López-Novoa JM: NG-Nitro-L-Arginine methyl ester causes glomerular nitrite production in long term incubations. *Nephron* 73: 97-98, 1996.
5. Macías-Nuñez, López-Novoa, Martínez-Maldonado: Acute renal failure in the aged. *Seminars in Nephrology* 16: 330-338, 1996.
6. Flores O, MacLaughlin M, Gallego B, López-Novoa JM: Factores que desencadenan la glomerulosclerosis después de la reducción de la masa renal. *Nefrología* 16 (Supl. 13): 14-21, 1996.
7. Flores O, Hidalgo F, Gallego B, López-Novoa JM: Efectos cardiovasculares y renales del tratamiento crónico con verapamil y trandolapril en ratas con nefrectomía 5/6. *Nefrología* 16 (Supl. 13): 40-45, 1996.
8. MacLaughlin M, Flores O, López-Novoa JM: Factores de crecimiento en el daño glomerular asociado a hipertensión arterial y a diabetes. *Hipertensión* 13: 90-95, 1996.
9. Valdavielso JM, Reverte M, Rivas L, López-Novoa JM: Increased severity of gentamicin nephrotoxicity in aging rats is mediated by a reduced glomerular nitric oxide production. *Environmental Toxicity and Pharmacology* 2: 73-75, 1996.
10. Rivas Cabañero L, Rodríguez-López A, Martínez Salgado C, Saura M, Lamas S, López-Novoa JM: Gentamicin treatment increases mesangial nitric oxide production. *Experimental Nephrology* (en prensa).
11. Pérez P, Montañés I, López-Novoa JM: Biochemical and functional characterization of renal cortical brush border and basolateral membranes in dogs. *Kidney and Blood Pressure Research* (en prensa).
12. Rodríguez-Barbero A, López-Novoa JM, Arévalo M: Role of PAF in gentamicin-induced renal failure. *Exp Nephrol* (en prensa).
13. Eleno N, Díez-Panero LM, González-Martínez LM, Martín-Vasallo P y López-Novoa JM: Expression of the  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 subunits of the Na, K, ATPase in the rat kidney cortex. *Exp Nephrol* (en prensa).

14. Pérez Barriocanal F, Gutkowska J, López-Novoa JM: Effect of renal bilateral denervation on morfina-induced antinatriuresis in conscious rats. *Kidney and Blood Pressure Research* (in press).
15. Rodríguez-Barbero A, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Puyol D, Pérez de Lema G, López-Novoa JM: Involvement of phospholipase A<sub>2</sub> in gentamicin-induced rat mesangial cell activation. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrol Physiol)* (en prensa).
16. Valdivielso JM, Rivas-Cabañero L, López-Novoa JM: Efecto de la isquemia en la producción glomerular de óxido nítrico. *Nefrología* (en prensa).
17. Rivas Cabañero L, Valdivielso JM, Arévalo M, López-Novoa JM: A role for endothelin in gentamicin-induced renal failure. *Nephron* (en prensa).

### Anexo III

#### Las unidades de laboratorio de Nefrología Experimental de la Fundación Jiménez Díaz

##### Artículos

1. López-Farré A, Riesco A, Digiuni E, Mosquera JR, Caramelo C, De Miguel L, Millás I, De Frutos T, Cernadas MR, Montón M, Alonso J, Casado S: Aspirin-stimulated nitric oxide production by neutrophils after acute myocardial ischemia in rabbits. *Circulation* 94: 83-87, 1996.
2. Mata P, Alonso R, López-Farré A, Ordovás JM, Lahoz C, Garvés S, Caramelo C, Codoceo R, Blázquez E, De Oya M: Effect of dietary fat saturation on low density lipoprotein and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arter Thromb Vasc Biol* 1996 (en prensa).
3. Espinosa G, López-Farré A, Cernadas MR, Manzarbeitia F, Tan D, Digiuni E, Mosquera JR, Montón M, Millás I, Hernando L, Casado S, Caramelo C: Role of endothelin in the pathophysiology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits. *Kidney Int* 1996 (en prensa).
4. López Farré A, Mosquera JR, Sánchez de Miguel L, Millás I, De Frutos T, Montón M, Sierra MP, Riesco A, Casado S: Endothelial cells inhibit nitric oxide generation by vascular smooth muscle cells: role of transforming growth factor- $\beta$ . *Arter Thromb Vas Biol* 1996 (en prensa).
5. López-Farré A, Sánchez de Miguel L, Caramelo C, Gómez-García M, García R, Mosquera JR, De Frutos T, Millás I, Rivas F, Echezarreta G, Casado S: Role of nitric oxide in the autocrine control of growth and apoptosis of endothelial cells. *Am J Physiol* 1996 (en prensa).
6. Caramelo C, Espinosa G, Mosquera JR, Montón M, Casado S, López-Farré A: Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits. *Circ Res* 1996 (en prensa).
7. Esteban J, Albalate M, Caramelo C, Reyero A, Carriazo MA, Hernández J, Ortiz A, Soriano F: Peritonitis involving a *Capnocytophaga* sp. in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 33: 2471-2472, 1995.
8. González-Cuadrado S, López-Armada MJ, Gómez-Guerrero C, Subirá D, Ortiz-González A, Neilson EG, Egido J, Ortiz A: Anti-Fas antibodies induce cytolysis and apoptosis in cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 49: 1064-1070, 1996.
9. Ortiz A, Gómez-Chiarri M, González-Cuadrado S, Serón D, Emancipator SN, Hamilton TA, Barat A, Plaza JJ, González E, Egido J: Interferon-inducible protein 10 (IP-10) is highly expressed in rats with experimental nephrosis. *Am J Pathol* 148: 301-311, 1996.
10. Albalate M, Alcázar R, Ortiz A, Reyero AM, Casado S, Caramelo C: Acute pneumoperitoneum in a patient on nocturnal intermittent peritoneal dialysis. *Nephron* 72: 358, 1996.
11. Bustos C, González E, González-Cuadrado S, Ortiz A, Muley R, De Nicolás R, Plaza JJ, Egido J: Urinary excretion of platelet-activating factor in human and experimental nephrosis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 282-286, 1996.
12. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, Egido J: Apoptosis in renal diseases. *Frontiers in Bioscience* 1: 30-49, 1996.
13. Albalate M, Velasco L, Ortiz A, Monzú B, Casado S, Caramelo C: High risk of retinal damage by desferrioxamine in dialysis patients. *Nephron* 73: 726-727, 1996.
14. De Sequera P, Albalate M, Hernández J, Vázquez A, Abad J, Ramiro E, Fernández Guerrero M, Caramelo C, Casado S, Ortiz A: Acute renal failure due to sulphadiazine crystalluria in AIDS patients. *Postgrad Med J* 72: 557-558, 1996.
15. Alonso J, Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Serón D, Condom E, López-Armada MJ, Largo R, Barat A, Egido J: Glomerular upregulation of EIIIA and V120 fibronectin isoforms in proliferative immune complex nephritis. *Kidney Int* (aceptado para publicación).
16. Caramelo C, Albalate M, Bermejillo T, Navas S, Ortiz A, Casado S, De Sequera P, Carreño V: Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* (aceptado para publicación).
17. Caramelo C, Bartolomé J, Albalate M, de Sequera P, Navas S, Bermejillo T, Oliva H, Marriott E, Ortiz A, Ruiz Tuñón C, Casado S, Carreño V: Undiagnosed hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis patients: value of HCV RNA determination and liver enzyme levels in HCV antibody negative patients. *Kidney Int* (aceptado para publicación).
18. Ortiz-Arduan A, Danoff TM, Kalluri R, González-Cuadrado S, Karp SL, Elkn K, Egido J, Neilson EG: Regulation of FAS expression in cultured murine renal cells and in the kidney during endotoxemia. *Am J Physiol* (aceptado para publicación).
19. González-Cuadrado S, Bustos C, Ruiz Ortega M, Ortiz A, Guijarro C, Plaza JJ, Egido J: Expression of leukocyte chemoattractants by interstitial renal fibroblasts: upregulation by drugs associated with interstitial fibrosis. *Clin Exp Immunol* (en prensa).
20. Ortiz A, González-Cuadrado S: Apoptosis y reacción inflamatoria. *Boletín CIAR* 5: 99-102, 1995.
21. Ortiz Arduan A: Citoquinas, factores de crecimiento y progresión de la insuficiencia renal. *Hipertensión* 13: 81-83, 1996.
22. Ortiz Arduan A: Aporte nitrogenado y citoquinas. En: Ortiz A, ed. *Nutrición y riñón*. Fresenius 1996 (en prensa).
23. Egido J: Vasoactive hormones in glomerular extracellular matrix production (Nephrology Forum). *Kidney Int* 49: 578-597, 1996.
24. Egido J: Regional focus series: progress of clinical science in Spain. Renal disease. *Clin Sci* 90: 161-162, 1996.
25. Gómez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, López-Armada MJ, Largo R, Plaza JJ, González E, Egido J: Effects and interactions of angiotensin II and endothelin on mesangial cell growth and matrix protein expression and synthesis. *Hypertension* 27: 885-892, 1996.
26. Gutiérrez S, Palacio I, Egido J, Gómez-Garre D, González E, Herrero-Beaumont G: Endotelin-1 decreases the proteoglycan net balance and increases collagen and fibronectin expression and synthesis in cultured rabbit synovial cells. *Eur J Pharmacol* 302: 191-197, 1996.
27. Gómez-Guerrero C, Duque N, Egido J: Stimulation of Fc $\alpha$  receptors induces tyrosine phosphorylation of phospholipase C-gamma1, phosphatidylinositol phosphate hydrolysis and Ca<sup>2+</sup> mobilization in rat and human mesangial cells. *J Immunol* 156: 4369-4376, 1996.

28. Alonso J, Ortiz A, Serón D, Condom E, López-Armada MJ, González E, Egido J: Glomerular upregulation of EIIIA and V fibronectin isoforms expression in experimental immune complex nephritis. *Kidney Int* 50: 000-000 September issue 1996.
29. Gómez-Garre D, Liu XH, Largo R, Gutiérrez S, Alonso J, Palacios I, López-Armada MJ, Barat A, Egido J: An orally active ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> receptor antagonist improves proteinuria and glomerular lesions in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 50: 000-000 September issue, 1996.
30. Ortiz A, Danoff TM, Kallusi R, González-Cuadrado S, Karp SL, Elkon K, Egido J, Neilson EG: Regulation of FAS and FAS ligand expression in cultured murine renal cells and in the kidney during endotoxemia. *Am J Physiol* (in press).
31. López-Armada MJ, Gómez-Guerrero C, Egido J: Receptors for immune complexes activate gene expression and synthesis of matrix proteins in cultured rat and human mesangial cells. Role of transforming growth factor  $\beta$ . *J Immunol* September issue (in press).
32. Gómez-Guerrero G, Duque N, López-Armada MJ, Casado MT, Vivanco F, Egido J: Interaction of immune complexes with Fc receptors in mesangial cells. A potential target for the treatment of IgA nephropathy. *Nephrology* 1996 (in press).
33. Caramelo C, Pérez Calvo C, Suárez Sippman F: Acid-base and electrolyte alterations in acute liver failure. *Current Opinion in Critical Care* 1996 (en prensa).
34. De Sequera P, Albalade M, Hernández J, Vázquez A, Abad J, Ramiro E, Fernández Guerrero M, Caramelo C, Casado S, Ortiz A: Acute renal failure due to sulphadiazine crystalluria in AIDS patients. *Postgrad Med J* 1996 (en prensa).
35. Albalade M, Velasco L, Ortiz A, Monzú B, Casado S, Caramelo C: High risk of retinal damage by desferrioxamine in dialysis patients. *Nephron* 73: 726-727, 1996.
45. De Sequera P, Cabrerizo M, Bartolomé J, Bello E, Ortiz A, Casado S, Carreño V, Caramelo C: Hepatitis G virus (HGV) infection in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996 (en prensa).
46. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, Egido J: Regulación de la supervivencia de los fibroblastos renales: el papel del receptor letal Fas. *Nefrología* 1996 (en prensa).

#### Monografías

1. Caramelo C: Regulación del calcio intracelular en células de músculo liso vascular. *Monografías de Hipertensión*. Barcelona, 1996.
2. Caramelo C, Alvarez Arroyo MV, Castilla MA: Otros tratamientos moduladores de la biofisiología de la pared vascular. En: *Enfermedad vascular e hipertensión vascular*, solicitado por Díez J, Coca S y Aranda P. 1996 (en prensa).
3. Caramelo C, Vázquez A, De Sequera P, Goicoechea M: Acidosis metabólica con anión gap aumentado. *Manual de Nefrología, diálisis y trasplante renal*. Ed. por Lorenzo V, Ayús JC y Torres A. Mosby-Doyma, Barcelona, 1996 (en prensa).
4. Goicoechea M, Caramelo C, De Sequera P, Vázquez A: Alteraciones ácido base de origen respiratorio. *Manual de Nefrología, diálisis y trasplante renal*. Ed. por Lorenzo V, Ayús JC y Torres A. Mosby-Doyma, Barcelona, 1996 (en prensa).
5. Caramelo C, De Sequera P, Goicoechea M, Vázquez A: Trastornos ácido/base mixtos. *Manual de Nefrología, diálisis y trasplante renal*. Ed. por Lorenzo V, Ayús JC y Torres A. Mosby-Doyma. Barcelona, 1996 (en prensa).
6. De Sequera P, Caramelo C, Vázquez A, Goicoechea M: Hepatitis B, C y HIV. *Manual de Nefrología, diálisis y trasplante renal*. Ed. por Lorenzo V, Ayús JC y Torres A. Mosby-Doyma. Barcelona, 1996 (en prensa).

#### Trabajos aceptados con revisión

36. González-Cuadrado S, Lorz C, García del Moral R, Alonso C, Ramiro F, O'Valle F, Ortiz-González A, Egido J, Ortiz A: Fas activation induces mesangial cells apoptosis in mice. A new mechanism of glomerular injury. *Kidney Int*.
37. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, García del Moral R, O'Valle F, Egido J: Cytokines and Fas regulate apoptosis in murine renal interstitial fibroblasts. *J Am Soc Nephrol*.
38. Ortiz A, Ziyadeh FN, Neilson EG: Expression of apoptosis-regulatory genes in renal proximal tubular epithelial cells exposed to high ambient glucose and diabetic kidneys. *J Invest Med*.
39. Montón M, López-Farré A, Riesco A, Casado S, Caramelo C: Effects of angiotensin II on endothelial cells growth: role of AT-1 and AT-2 receptors. (Enviado para publicación).
40. Albalade M, López García D, Marriott E, Vázquez A, Sequera P, Tan D, Ortiz A, Carreño V, Casado S: Concentrated ascitic fluid reinfusion in cirrhotic patients: a simplified method. (Enviado para publicación).
41. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, García del Moral R, O'Valle F, Alonso C, Ramiro F, Ortiz-González A, Egido J: Fas receptor activation induces mesangial cell apoptosis in mice. *J Am Soc Nephrol* 1996 (en prensa).
42. De Sequera P, Cabrerizo M, Bartolomé J, Bello E, Ortiz A, Casado S, Carreño V, Caramelo C: Hepatitis G virus (HGV) infection in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996 (en prensa).
43. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, Egido J: Regulación de la supervivencia de los fibroblastos renales: el papel del receptor letal Fas. *Nefrología* 1996 (en prensa).
44. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, García del Moral R, O'Valle F, Alonso C, Ramiro F, Ortiz-González A, Egido J: Fas receptor activation induces mesangial cell apoptosis mice. *J Am Soc Nephrol* 1996 (en prensa).

#### Capítulo de libros

1. López-Farré A, Caramelo C, Casado S: Papel del óxido nítrico en la regulación del crecimiento endotelial. En: *Últimos avances en la investigación sobre la arteriosclerosis*. Editado por Sociedad Española de Arteriosclerosis. Ed. JR Prous SA, Barcelona 5-9, 1995.
2. Caramelo C, López-Farré A, Casado S: Factores endoteliales en fisiopatología vascular. En: *Últimos avances en la investigación sobre la arteriosclerosis*. Editado por Sociedad Española de Arteriosclerosis. Ed. JR Prous SA, Barcelona, 13-19, 1995.
3. López-Farré A, Casado S: Role of endothelin-1 in the interaction among the cells of the microvascular environment. En: *Coronary microcirculation during ischaemia and reperfusion*. Editado por The Alfred Benzon Foundation. Ed Munksgaard International Publishers. Copenhagen 1996 (en prensa).
4. Caramelo C, Hernando L: Pielonefritis. En *Medicina Interna*, Ferreras Valentí, editado por C. Rozman. Salvat, Barcelona 932-936, 1995.
5. Caramelo C, Berl T: Metabolismo del agua en el fracaso renal crónico. En: *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal*. Editado por F. Llach y F. Valderrábano. Norma, Madrid, 1996 (en prensa).
6. Caramelo C, López-Farré A: Fisiopatología del fracaso renal agudo. En *Nefrología Clínica*. Ed. Luis Hernando. Panamericana, Madrid (en prensa).
7. Jiménez W, Caramelo C: Síndrome hepatorenal. En: *Nefrología Clínica*. Ed. Luis Hernando. Panamericana, Madrid (en prensa).

8. De Sequera P, Caramelo C, Fernández Guerrero M: El riñón en las enfermedades bacterianas y víricas. En *Nefrología Clínica*. Ed. Luis Hernando. Panamericana, Madrid (en prensa).
9. Berl T, Caramelo C: Trastornos de la osmolaridad de los líquidos orgánicos. En: *Nefrología Clínica*. Ed. Luis Hernando. Panamericana, Madrid (en prensa).
10. Caramelo C, Lamas S: Regulación general del tono vascular. En: *Nefrología Clínica*. Ed. Luis Hernando. Panamericana, Madrid (en prensa).

#### Libros completos

1. López-Farré A, Casado S: *Nuevos aspectos en el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico*. Editado por Bayer SA, 27 páginas, 1996.

#### Anexo IV

#### El laboratorio de Biología Vascular del Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid del CSIC.

#### Artículos originales de investigación publicados en revistas científicas en lengua inglesa incluidas en el SCI

1. Brady HR, Lamas S, Papayianni A, Takata S, Matsubara M, Marsden PA: Lipoygenase product formation and cell adhesion during neutrophil glomerular endothelial cell interaction. *Am J Physiol* 37: F1-F12, 1995.
2. Ros J, Jiménez W, Lamas S, Clària J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 21: 554-560, 1995.
3. Saura M, López S, Rodríguez Puyol M, Rodríguez Puyol D, Lamas S: Regulation of inducible nitric oxide synthase expression in rat mesangial cells and isolated glomeruli: role of dexamethasone and pyrrolidine dithiocarbamate. *Kidney International* 47: 500-509, 1995.
4. Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Simmons WW, Kobzik L, Lowenstein CJ, Lamas S, Kelly RA, Smith TW, Michel T: Induction of NO synthase in rat cardiac microvascular endothelial cells: IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  promote transcription of an endothelial iNOS. *Am J Physiol* 268: H1293-H1303, 1995.
5. Leivas A, Jiménez W, Lamas S, Bosch M, Oriola J, Clària J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Endothelin-1 does not play a major role in the homeostasis of arterial pressure in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 108: 1842-1848, 1995.
6. López Ongil S, Saura M, Lamas S, Rodríguez Puyol M, Rodríguez Puyol D: Recombinant human erythropoietin does not regulate the expression of endothelin-1 and constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Exp Nephrol* 4: 37-42, 1996.
7. Lamas S, Michel T: Molecular biological features of nitric oxide synthase isoforms. En: *Nitric oxide and the lung*. Edited by W. Zapol. Marcel Dekker. New York (en prensa).
8. Saura M, Martínez-Dalmau R, Minty A, Pérez-Sala D, Lamas S: Interleukin-13 inhibits inducible nitric oxide expression in human mesangial cells. *Biochemical Journal* 314: 641-646, 1996.
9. Rivas-Cabañero L, Rodríguez-López AM, Martínez-Salgado C, Saura M, Lamas S, López-Novoa JM: Gentamicin treatment increases mesangial nitric oxide production. *Experimental Nephrology* (en prensa).
10. Cuevas P, García-Calvo M, Carceller F, Reimers D, Zazo M, Cuevas B, Muñoz-Willery I, Martínez-Coso V, Lamas S, Giménez-Gallego G: Correction of hypertension by normalization of endothelial levels of fibroblast growth and nitric oxide

- synthase in spontaneously hypertensive rats. *Proc Natl Acad Sci USA* (en prensa).
11. Morales-Ruiz M, Jiménez W, Pérez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V: Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* (en prensa).
12. López-Ongil S, Saura M, Rodríguez Puyol M, Rodríguez Puyol D, Lamas S: Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by cyclosporin A in bovine aortic endothelial cells. *American Journal of Physiology* (en prensa).
13. Saura M, Pérez-Sala D, Cañada FJ, Lamas S: Role of tetrahydrobiopterin availability in the regulation of nitric oxide synthase expression in human mesangial cells. *Journal of Biological Chemistry* (aceptado para publicación).
14. Cueto M, Hernández-Perera O, Martín R, Bentura ML, Rodrigo J, Lamas S, Golvano MP: Presence of nitric oxide synthase activity in roots and nodules of *Lupinus Albus*. *FEBS Letters* (en prensa).
15. Saura M, Zaragoza C, Díaz-Cazorla M, Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Lamas S: Involvement of transcriptional mechanisms in the inhibition of NOS2 expression by dexamethasone in rat mesangial cells.

#### Artículos originales publicados en revistas no incluidas en el SCI o en revistas en lengua española

16. Saura M, Rodríguez Puyol M, Rodríguez Puyol D, Lamas S: Papel de los glucocorticoides en la regulación de la expresión de la óxido nítrico sintasa en células mesangiales de rata. *Nefrología* XV, 5: 456-63, 1995.

#### Revisiones en revistas no incluidas en el SCI o en revistas en lengua española

17. Saura M, Lamas S: Regulación de la óxido nítrico sintasa inducible glomerular. *Nefrología* XV, 5: 411-16, 1995.
18. Saura M, Zaragoza C, Martínez-Dalmau R, Pérez-Sala D, Lamas S: Avances en el estudio de la regulación de la síntesis de NO en la célula mesangial. *Nefrología* XVI (Supl. 3), pp. 35-39, 1996.

#### Artículos en revistas nacionales

19. Saura M, Rodríguez Puyol M, Rodríguez Puyol D, Lamas S: Papel de los glucocorticoides en la regulación de la expresión de la óxido nítrico sintasa en células mesangiales de rata. *Nefrología* XV, 5: 456-63, 1995.
20. Saura M, Lamas S: Regulación de la óxido nítrico sintasa inducible glomerular. *Nefrología* XV, 5: 411-16, 1995.

#### Capítulos de libros y monografías

1. Lamas S, Michel T: Molecular biological features of nitric oxide synthase isoforms. In: *Nitric oxide and the lung*. Edited by Zapol W. Marcel Dekker. New York (en prensa).
2. Michel T, Lamas S, Sase K: Molecular biology of nitric oxide synthases. In: *Molecular biology of the cardiovascular system*. Eds. Marks A and Taubman M. Marcel Dekker, NY (en prensa).
3. Lamas S, Michel T: Endothelium-derived nitric oxide and control of vascular tone. *Textbook of Molecular Medicine*. Ed. Larry Jameson. Blackwell Scientific (en prensa).