

La hemodinámica glomerular en el riñón aislado y perfundido. Efecto de la Inhibición de la sintetasa del óxido nítrico

Francis B Gabbai,* Orjan W Peterson,* Ser Khang*

Resumen

El riñón aislado y perfundido se caracteriza por una filtración glomerular (FG) normal en presencia de una fracción de filtración (EF) muy baja. Se llevó a cabo micropunción del riñón aislado y perfundido para 1) determinar las alteraciones intraglomerulares responsables de la disminución de la FF, y 2) caracterizar el efecto de un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico (L-NMMA) sobre la hemodinámica glomerular. Se estudiaron dos grupos de riñones, el control (CTL, n=6) y el experimental (EXP, n=6), en este último se agregó L-NMMA (0.56 mM) a la solución de perfusión una vez estabilizada la preparación. La presión de perfusión se mantuvo estable en ambos grupos a expensas de cambios significativos en el flujo de la solución de perfusión. No hubo diferencias entre los dos grupos en FG, presión hidrostática capilar glomerular (P_g) y coeficiente de ultrafiltración (L_pA). Estos valores fueron muy semejantes a los valores encontrados en una rata normal. Las resistencias glomerulares se encontraron disminuidas en ambos grupos y la administración de L-NMMA incrementó ambas resistencias. Estos datos demuestran que 1) el riñón aislado y perfundido constituye una excelente preparación para investigar el efecto de diferentes sustancias sobre P_g y/o L_pA , y que 2) la disminución de las resistencias glomerulares conlleva a un aumento del flujo de perfusión para mantener P_g en margen normal, así como 3) la inhibición de la síntesis del óxido nítrico aumentó ambas resistencias vasculares glomerulares.

Palabras clave: Riñón aislado y perfundido, hemodinámica glomerular, óxido nítrico.

Summary

The isolated perfused kidney (IPK) is characterized by a normal glomerular filtration rate associated with a very low filtration fraction (FF). This study utilized micropuncture studies in the IPK to investigate 1) the determinants of the ultrafiltration process responsible for the decrease in FF, and 2) the effect of nitric oxide synthase (NOS) blocker (L-NMMA) on glomerular hemodynamics. Two groups of kidneys were studied, a control group (CTL, n=6) and an experimental group (EXP, n=6) in which L-NMMA (0.56 mM) was added to the perfusate. Significant differences in perfusate flow rate were required to maintain a constant perfusion pressure in both groups of kidneys. Nephron filtration rate, glomerular capillary hydrostatic pressure gradient and the ultrafiltration coefficient were similar between groups and identical to the ones obtained with in vivo micropuncture studies. Both afferent and efferent glomerular resistances were significantly reduced, although L-NMMA administration increased significantly both resistances. Altogether, these data demonstrate that 1) the IPK is an excellent preparation to evaluate the effect of different agents on glomerular pressure and/or membrane permeability in the absence of systemic effects, 2) the decrease in glomerular resistances leads to a significant increase in perfusate flow required to maintain glomerular pressure within normal range, and 3) the absence of any systemic effect, NOS blocker increases both afferent and efferent arteriolar resistances.

Key words: Isolated perfused kidney, Glomerular hemodynamics, Nitric oxide.

* Div of Nephrology / Hypertension University of California San Diego and Veterans Affairs Medical Center La Jolla, Ca.
Correspondencia y solicitud de señuelos: Francis B. Gabbai M.D. Div Nephrology / Hypertension 9111 H Veterans Affairs Medical Center 3350 La Jolla Village Dr. San Diego, Ca. 92161. Tel. (619) 552-8585 ext. 3793 Fax. (619) 552-8585 ext. 3739

Introducción

El riñón aislado y perfundido constituye una excelente preparación para investigar el efecto de diferentes sustancias sobre la función renal en ausencia de actividad neurohumoral sistémica. Si bien estas preparaciones ideales en muchos aspectos, ciertas características fisiológicas de la misma han limitado un uso más difundido. Cuando se emplea una solución de perfusión libre de eritrocitos u otros elementos formes, el riñón aislado y perfundido mantiene una filtración glomerular normal a expensas de un flujo de solución de perfusión muy elevado. El incremento en los valores del flujo de la solución de perfusión trae como consecuencia una reducción significativa de la fracción de filtración cuando ésta se compara con los valores obtenidos en un animal vivo.² Tres diferentes alteraciones en la hemodinámica glomerular pueden explicar la reducción en la fracción de filtración característica del riñón aislado y perfundido, éstas incluyen:^{2,3} 1) una disminución de la presión oncótica aferente, 2) una disminución del gradiente de presión hidrostática transcápsular glomerular, 3) una disminución del coeficiente de ultrafiltración. Estudios previos en la literatura han caracterizado algunos de los determinantes hemodinámicos de esta preparación,^{4,5} pero no ha sido descrito hasta la fecha un patrón hemodinámico completo que permita definir claramente a los mecanismos responsables de la reducción de la fracción de filtración.

En los últimos 5 años, múltiples trabajos establecen claramente la importancia del óxido nítrico en el control de la función renal.⁶⁻¹⁰ Estos trabajos demuestran que el bloqueo de la síntesis del óxido nítrico con diferentes análogos de la L-arginina (N^o mono metil L-arginina, L-NMMA; nitro-L-arginina metil éster, L-NAME, etc), eleva la presión arterial y produce vasoconstricción renal. Estudios de micropunción en ratas han demostrado que el bloqueo de la síntesis del óxido nítrico produce aumento de las resistencias aferente y eferente, de la presión hidrostática capilar glomerular y disminución del coeficiente de ultrafiltración.^{6,7} Tomando en cuenta los efectos sistémicos tan importantes de la inhibición de la síntesis del óxido nítrico, es difícil definir si los resultados obtenidos con micropunción reflejan un efecto específico de la inhibición del óxido nítrico a nivel renal, o bien,

estos resultados, son el reflejo de las alteraciones sistémicas asociadas al uso de los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico. El uso del riñón aislado y perfundido nos permite establecer claramente los efectos de la inhibición de la síntesis del óxido nítrico a nivel renal en ausencia de un efecto sistémico.

El propósito de este trabajo es: 1) determinar las alteraciones hemodinámicas renales responsables de la reducción de la fracción de filtración en el riñón aislado y perfundido y 2) determinar los efectos hemodinámicos renales del bloqueo de la síntesis del óxido nítrico.

Material y métodos

Se estudiaron 12 ratas wistar de 300-350 g de peso. Las ratas fueron anestesiadas con Inactin (Promonta, Hamburg) 100 mg/kg de peso administrado intraperitonealmente. Se canuló la vena yugular derecha con un catéter PE50 para infundir una solución de NaCl-NaHCO₃ a razón de 4.5 ml/hr. Mediante una incisión media y subcostal bilateral, se expuso la cavidad peritoneal y se canuló el uretero derecho con un catéter PE10. Se disecaron cuidadosamente la arteria supramesentérica, la arteria renal derecha y la vena cava por arriba y por debajo de las venas renales. Después de administrar 500 u de heparina y 250 mg de manitol, se canuló la arteria supramesentérica con una cánula de acero inoxidable (19G) y se deslizó la cánula a través de la aorta hasta alcanzar la arteria renal derecha según la técnica propuesta por Nishiitsutsuji-Uwoy col.¹¹ Un corte en la vena cava por arriba de las venas renales aseguró el drenaje venoso. Al terminar de canular la arteria renal se sacrificó la rata mediante una sobredosis endovenosa de 70 mg de Brevitol (Eli Lilly, Indianapolis, Indiana). Una vez fijada y estabilizada la cánula arterial, se prosiguió a la canulación de la vena por debajo de la vena renal utilizando un catéter PE 200. El circuito de perfusión se cerró colocando la cánula venosa en el reservorio.

La composición de la solución de perfusión fue la siguiente, expresado en mM: NaCl 107, KCl 3.3, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 33, dextrosa 4.6, alanina 2.3, arginina 0.66, asparagina 0.14, ácido aspártico 0.2, cisteína 0.2, ac. glutámico 0.5,

glutamina 2, glicina 1.37, histidina 0.31, isoleucina 0.46, leucina 0.56, lisina 1.16, metionina 0.27, fenilalanina 0.34, prolina 0.59, serina 1.48, treonina 0.35, triptofano 0.09, tirosina 0.02, valina 0.5.¹² La concentración final de albúmina (Albúmina sérica bovina, fracción V, Sigma Laboratories, St. Louis MI) en la solución de perfusión fue de 5 g/dl. Asimismo, se agregó suficiente CaCl_2 para obtener una concentración de 1.1 mM de calcio ionizado. La solución de perfusión no se dializó pero se emplearon filtros Millipore (1.2-45 μm) previo a su uso.

Los siguientes elementos constituyeron el sistema de perfusión: un reservorio, una bomba peristáltica (Masterflex, Cole Parmer, Chicago IL), un oxigenador de membrana, una cinta térmica aislante, un baño de temperatura constante con bomba de circulación de agua. Los riñones fueron perfundidos a una presión de 80-100 mmHg la cual fue vigilada constantemente mediante un transductor de presión (Statham) conectado a un aparato de registro Gilson. Para evitar los errores inducidos por la resistencia de la cánula, se calibró el sistema determinando la resistencia de la cánula a diferentes flujos.¹³ La temperatura de la solución de perfusión se mantuvo a 37°C en la punta de la cánula colocando el reservorio y el oxigenador en un medio a 40°C y aislando la línea arterial con una cinta térmica aislante. La oxigenación de la solución de perfusión se llevó a cabo con una membrana semipermeable de silástico (3-5 mts) colocada en un ambiente de 95% de O_2 y 5% de CO_2 en el interior de un recipiente de vidrio. En estas condiciones, se logró mantener la presión parcial de oxígeno en la punta de la cánula entre 400-600 mmHg y la pCO_2 entre 35-40 mmHg. La velocidad de perfusión se determinó con base a una curva estándar que correlaciona la velocidad de la bomba con el flujo.

Una vez completada la canulación, se llevó a cabo un período de estabilización de la preparación de 20-30 minutos durante los cuales se llevaron a cabo los ajustes necesarios en el flujo para mantener una presión de perfusión estable alrededor de 80-100 mmHg. Una vez alcanzada la estabilidad de la preparación, se agregaron 200 μCi de [^3H] inulina como marcador para determinar la filtración glomerular. Después de un período de 10 minutos, se llevaron a cabo 6 depuraciones de 10 minutos, con recolección de muestras de orina y de solución de perfusión.

Se estudiaron 2 grupos de riñones. Un grupo control (CTL, n=6) y un grupo experimental (EXP, n=7) en este último se agregó a la solución de perfusión el inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico, N^G mono metil L-arginina (L-NMMA) 0.56 mM, diez minutos después de completar el período de estabilización.

Estudios de micropunción

Se utilizó una pieza de cuarzo para iluminar la superficie del riñón y solución isotónica de NaCl-NaHCO_3 a 38°C para cerrar el espacio entre la pieza de cuarzo y la superficie renal. Se midió la presión tubular en el túbulo proximal de las nefronas superficiales en condiciones de flujo libre (P) y flujo detenido (SFP) en 3 a 5 nefronas mediante el uso de un equipo "servo null" (IPM, La Mesa, Ca) y pipetas de 1-3 μm . De manera similar, se determinó la presión hidrostática a nivel de 3 a 5 arteriolas eferentes ("vasos estrella"). Para determinar la concentración de proteínas en la arteriola eferente, se puncionaron 3-4 "vasos estrella" con pipetas de 7-9 μm de diámetro. La filtración glomerular por nefrona se midió después de bloquear el flujo tubular con un tapón de aceite en 5-7 nefronas superficiales. Tanto las mediciones de presión hidrostática y como las de flujo fueron repetidas aleatoriamente durante las seis depuraciones.

Métodos analíticos

Se utilizó un contador Tri/Carb Packard modelo 84530 para determinar la concentración de [^3H] inulina en orina, solución de perfusión y líquido tubular. Se calculó la filtración glomerular por nefrona (FG) de acuerdo a fórmulas previamente descritas en estudios previos de este laboratorio.¹⁴ Se empleó un refractómetro (Atago, Japon) para determinar la concentración de proteínas en la solución de perfusión. Se empleó la técnica de Lowry modificada para micromuestra a fin de determinar la concentración de proteínas en la arteriola eferente.¹⁵ Dada la presencia de una fracción de filtración muy baja característica de esta preparación, el análisis de micromuestras en

arteriola eferente no mostró valores diferentes de los encontrados a nivel sistémico debido a limitaciones propias de la técnica de Lowry. Con base en estos hallazgos, decidimos extrapolar los valores de la fracción de filtración total a las nefronas superficiales para obtener la fracción de filtración por nefrona (FF). La presión hidrostática capilar glomerular (P_G) se calculó con base en la ecuación $P_G = STF + \pi_A$ donde π_A corresponde a la presión oncótica de la solución de perfusión. El gradiente de presión transcapilar glomerular (AP) se determinó en base a $AP = P_G - P_{US}$. Siendo la albúmina la única proteína presente en la solución de perfusión, la presión oncótica se determinó en base a la ecuación $\mu = 2.8C + 0.18C^2 + 0.012C^3$, donde C corresponde a la concentración de albúmina en la solución de perfusión.¹⁶ El flujo de solución de perfusión por nefrona (FP_N), la resistencia arteriolar aferente (RA) y eferente (RE), y el coeficiente de ultrafiltración (Lp_A) se calcularon de acuerdo a ecuaciones descritas en publicaciones previas de este laboratorio.^{6,14}

Análisis estadístico

Se utilizaron las pruebas de t de Student y el análisis de varianza con mediciones repetidas para comparar los resultados entre ambos grupos. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ error estándar. Se utilizaron valores de $p < .05$ para definir diferencias estadísticamente significativas.

Resultados

La presión de perfusión en el grupo CTL se mantuvo en 89 ± 1 mmHg y en 90 ± 2 mmHg en el grupo EXP. Como se puede apreciar en la figura 1, fue necesaria una disminución significativa en el flujo para mantener estable la presión de perfusión en el grupo EXP. Los cambios en el flujo no produjeron cambios significativos en la filtración glomerular. La figura 1 muestra los cambios en filtración glomerular a lo largo del tiempo y no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos,

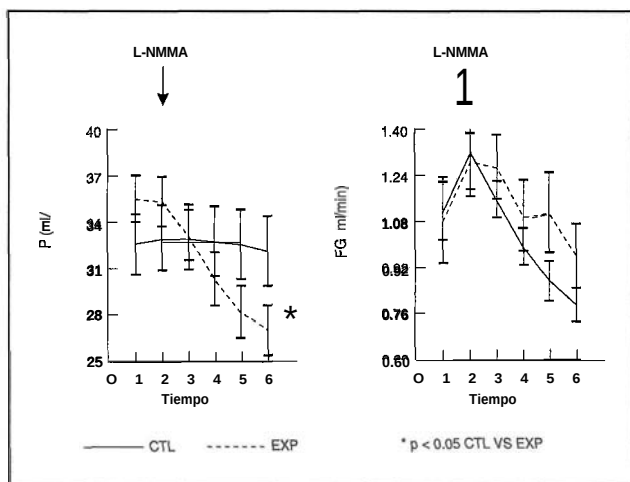


Figura 1. Cambios en el flujo de la solución de perfusión (FP) y en la filtración glomerular (FG), a través del tiempo en los riñones del grupo control (CTL) y del grupo experimental (EXP).

los valores promedio de filtración glomerular fueron 1.041.07 ml/min en el grupo CTL y 1.131.05 ml/min en el grupo EXP. La diferencia en flujo entre los dos grupos en presencia de valores similares de filtración glomerular se tradujo en un incremento en la filtración de $2.40 \pm 14\%$ en el grupo CTL a 3.712% en el grupo EXP.

El cuadro I muestra los valores de los determinantes de la hemodinámica glomerular en los dos grupos estudiados. La filtración glomerular por nefrona fue 34 ± 2 ml/min en el grupo CTL y 3312 ml/min en el grupo EXP. debido a los bajos valores de la fracción de filtración, los flujos de la solución de perfusión por nefrona alcanzaron valores muy elevados de 1352 ± 66 nl/min y de 958171 nl/min ($p < .05$) en el grupo CTL y EXP respectivamente. El valor de las resistencias aferente y eferente en el grupo CTL fue de 2.5 ± 5

encontraron en condiciones de desequilibrio de la presión de filtración ($\Delta P > \pi_e$). El desequilibrio en la presión de filtración permitió calcular un valor único para el coeficiente de ultrafiltración $L_p A$, el cual alcanzó un valor de 0.04 ± 0.006 nl/sec/mmHg en el grupo CTL y 0.032 ± 0.002 nl/sec/mmHg en el grupo EXP ($P > 0.05$).

Discusión

Los resultados de este trabajo constituyen aportaciones importantes en la medida en que demuestran, por primera vez, la gran semejanza que existe entre el patrón de la hemodinámica glomerular en el riñón aislado y perfundido y la hemodinámica glomerular de una rata normal. Estos resultados demuestran que la disminución

Cuadro I. Hemodinámica glomerular en riñones aislados y perfundidos en condiciones control (CTL) y en presencia de un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico (EXP).

	PP	FG	FG/N	FP/N	FF/N	P_g	ΔP	C_A	RA	RE	$L_p A$
	mmHg	ml/min		nl/min	%		mmHg	g/dl	$10^3 \text{ dyn. sec. cm}^{-5}$		nl/sec/mmHg
CTL	89 ± 1	1.04 ± 0.07	3422	1352 ± 66	2.5 ± 0.5	5312	31 ± 1	4.510 ± 1	2.1 ± 0.1	2.3 ± 3	0.044 ± 0.006
EXP	90 ± 2	$1.1310.05$	3324	$958 \pm 71^*$	3.5 ± 0.4	51 ± 3	32 ± 1	4.4 ± 0.1	$3.3 \pm 2^*$	$3.6 \pm 0.3^*$	0.032 ± 0.002

PP: presión de perfusión; FG: filtración glomerular; FG/N: filtración glomerular por nefrona; FP/N: flujo de solución de perfusión por nefrona; FF/N: fracción de filtración por nefrona; P_g : presión hidrostática capilar glomerular; ΔP : gradiente de presión hidrostática transcápilar glomerular; C_A : concentración de proteínas en la arteria aferente; RA: resistencia glomerular aferente; RE: resistencia glomerular eferente; $L_p A$: coeficiente de ultrafiltración glomerular CTL: grupo control EXP: grupo experimental

y de $2.21.3 \cdot 10^3 \text{ din. sec. cm}^{-5}$ respectivamente. La administración del bloqueador de la síntesis del óxido nítrico produjo un incremento significativo en ambas resistencias cuando se compararon con el grupo CTL ($3.71.5$ y $3.3 \pm 4 \cdot 10^3 \text{ din. sec. cm}^{-5}$, $p < .05$).

Los valores de P_g y AP fueron semejantes en ambos grupos (5012 y 3212 mmHg en el grupo CTL y 52 ± 2 y 3311 mmHg en el grupo EXP) y semejantes a los valores encontrados en ratas normales.⁶ Debido a las condiciones de flujo elevado propias de esta preparación, todos los riñones, tanto en el grupo CTL como en el EXP, se

importante de las resistencias aferente y eferente es la responsable de la reducción de la fracción de filtración característica de esta preparación, y que tanto el gradiente de presión hidrostática transglomerular como el coeficiente de ultrafiltración se encuentran en márgenes normales. Así mismo, este estudio demuestra que, en ausencia de efectos sistémicos, el bloqueo de la síntesis del óxido nítrico produce vasoconstricción de la arteriola aferente y eferente.

De acuerdo a los estudios de Baylis y col y de Tuckery Blantz,^{2,3} existen 3 diferentes alteraciones, las cuales en forma aislada o conjunta, son capaces

de reducir la fracción de filtración. La disminución en la concentración de proteínas sistémicas que conlleva a una reducción de la presión oncótica aferente, la disminución del gradiente de presión hidrostática transcápsular glomerular y/o la disminución del coeficiente de ultrafiltración son capaces de reducir la fracción de filtración. Los resultados de este estudio demuestran que en presencia de una concentración de proteínas sistémicas en la solución de perfusión semejante al de una rata normal, los valores del gradiente de presión hidrostática transcápsular glomerular y el valor del coeficiente de ultrafiltración del riñón aislado y perfundido son idénticos a los obtenidos en ratas normales sometidas a micropunción.^{2,8,17} La reducción de la fracción de filtración del riñón aislado y perfundido resulta, por lo tanto, de la importante vasodilatación de las resistencias glomerulares tanto aferente como eferente. Los valores normales del gradiente de presión hidrostática transcápsular glomerular en presencia de resistencias glomerulares bajas requieren obligatoriamente de aumentos muy importantes en el flujo de la solución de perfusión. De no ser por este gran incremento en el flujo, el valor de la presión hidrostática glomerular caería por debajo del rango normal. En conjunto, estos hallazgos demuestran que el riñón aislado y perfundido constituye una excelente preparación para evaluar el efecto de diferentes sustancias sobre la presión glomerular y la permeabilidad de la membrana cápsular glomerular.

Varios mecanismos pueden ser invocados para explicar la disminución de las resistencias arteriolas glomerulares en el riñón aislado y perfundido. Entre estos mecanismos se encuentran la baja viscosidad de la solución de perfusión y el aumento de la producción de óxido nítrico. No cabe duda que la ausencia de eritrocitos y elementos formes en la solución de perfusión disminuye de manera importante la viscosidad de la misma. Sin embargo, además del efecto sobre la viscosidad, la ausencia de eritrocitos favorece, a través de la falta de hemoglobina, el aumento en los niveles tisulares del óxido nítrico. Estudios de laboratorio han establecido claramente que la hemoglobina capta de manera ávida al óxido nítrico y disminuye los niveles tisulares de este compuesto.^{18,19} De esta manera, en ausencia de

eritrocitos, el óxido nítrico generado por las células endoteliales no es captado por la hemoglobina, lo que aumenta la concentración tisular de óxido nítrico y favorece la vasodilatación. En apoyo de este concepto, los hallazgos de este estudio demuestran un aumento significativo en las resistencias glomerulares cuando se agrega el inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico a la solución de perfusión. Así mismo, los estudios de Imig y cols con una preparación de nefronas juxtamedulares aisladas y perfundidas demuestran que una concentración de eritrocitos del 1% aumenta significativamente las resistencias vasculares de esta preparación.²⁰ Esta concentración de eritrocitos produce el mismo efecto que la administración de un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico estableciendo la importancia de la presencia de hemoglobina en la solución de perfusión y su influencia sobre las resistencias vasculares.

El efecto de la inhibición de la sintetasa del óxido nítrico a nivel renal ha sido motivo de gran interés en los dos últimos años. Estudios de micropunción realizados en nuestro y otros laboratorios han demostrado que la administración sistémica de L-NMMA o análogos produce un aumento importante en la presión arterial sistémica, aumento de la resistencia arterial glomerular aferente y eferente, aumento de la presión hidrostática cápsular glomerular y disminución del coeficiente de ultrafiltración.^{6,7} A diferencia de estos estudios, estudios de Ito y cols con una preparación de glomérulo aislado y perfundido *in vitro*, así como estudios recientes por Baylis y cols en los cuales el L-NMMA se administra en forma directa a nivel de la arteria renal, demuestran que el bloqueo de la sintetasa del óxido nítrico tiene un efecto predominante a nivel de la resistencia aferente y un efecto mínimo a nivel de la resistencia eferente.²¹⁻²³ Estos resultados han llevado a Baylis y cols a proponer que los cambios en resistencia eferente asociados a L-NMMA se deben a los cambios renales secundarios, al efecto sistémico de esta droga y no a un efecto directo a nivel renal. Los hallazgos del presente estudio confirman nuestros resultados obtenidos en ratas con micropunción y demuestran que, en ausencia de efectos sistémicos o de cambios en la presión arterial, la inhibición de la sintetasa del óxido nítrico produce aumento de las resistencias tanto

aferente como eferente. Estos resultados ponen claramente de manifiesto la importancia del óxido nítrico en el control de las resistencias vasculares glomerulares.

En conclusión, este estudio demuestra que el riñón aislado y perfundido constituye una excelente preparación para investigar los efectos de diferentes sustancias sobre la presión glomerular y permeabilidad de la membrana en ausencia de efecto neurohumorales. Así mismo, los hallazgos de este trabajo establecen un efecto significativo de los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico a nivel de ambas resistencias arteriolas glomerulares.

Agradecimientos

Estos estudios se llevaron a cabo con el apoyo de fondos proporcionados por *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (DK-40251 y DK-28602) y fondos proporcionados por *Research Service of the Department of Veterans Affairs*

Referencias

1. Maack T. Physiological evaluation of the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1980;238:F71.
2. Baylis C, Brenner B M. The physiological determinants of glomerular ultrafiltration. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1978;80:1.
3. Tucker B J, Blantz R C. An analysis of the determinants of nephron filtration rate. *Am J Physiol* 1977;232:F477.
4. Baines A D, Shaikh N, Ho P. Mechanisms of perfused kidney cytoprotection by alanine and glycine. *Am J Physiol* 1990;259:F80.
5. De Mello G, Maack T. Nephron function of the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1976;231:1699.
6. De Nicola L, Blantz R C, Gabbai F B. Nitric Oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat. *J Clin Invest* 1993;89:1248.
7. Zatz R, De Nucci G. Effect of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. *Am J Physiol* 1991;261:F360.
8. Brezis M, Heyman S N, Dinour D, Epstein F H, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991;88:390.
9. Radermacher J, Klanke B, Kastner S, y col. Effect of arginine depletion on glomerular and tubular kidney function: studies in isolated perfused rat kidneys. *Am J Physiol* 1991;261:F779.
10. Welch W J, Wilcox C S, Aisaka K, y col. Nitric oxide synthesis from L-arginine modulates renal vascular resistance in isolated perfused and intact rat kidneys. *J Cardiovas Pharmacol* 1991;17:S165.
11. Nishiitsutsuji-Uwo J M, Ross B D, Krebs H A. Metabolic activities of the isolated perfused rat kidney. *Biochem J* 1967;103:852.
12. Brezis M, Silva P, Epstein F H. Amino acids induce renal vasodilation in isolated perfused kidney: coupling to oxidative metabolism. *Am J Physiol* 1984;247:H999.
13. Loutzenhiser R, Horton C, Epstein M. Flow-induced errors in estimating perfusion pressure of the isolated rat kidney. *Kidney Int.* 1982;22:693.
14. Blantz R C, Tucker B J. Measurement of glomerular dynamics. In: Martínez-Maldonado M, (ed), *Methods in Pharmacology, Renal Pharmacology*, New York: Plenum, 1978. Vol. IV, 141.
15. Lowry O H, Rosenbrough N J, Farr A L, Randall R J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265.
16. Landis E M, Pappenheimer J R. Exchange substances through the capillary walls. In: *Handbook of Physiology. Circulation*. Washington. DC: Am. Physiol. Soc. 1963, vol. 11, 961.
17. Baylis C. Glomerular filtration dynamics. In: Lote C J, (de), *Advances in Renal Physiology*, Grune and Stratton, London 1986:33.
18. Amezcua J L, Palmer R M J, de Souza B M, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1989;97:1119.
19. Moncada S, Palmer R M J, Higgs E A. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1709.
20. Imig J D, Gebremedhin D, Harder D R, Roman R J. Modulation of vascular tone in renal microcirculation: role of EDRF. *Am J Physiol* 1993;264:H190.
21. Ito S, Johnson C S, Carretero O A. Modulation of angiotensin II-induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 1991;87:1656.
22. Ito S, Arima S, Ren Y L, Juncos L A, Carretero O A. Endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *J Clin Invest* 1993;91:2012.
23. Deng A, Baylis C. Locally produced EDRF control preglomerular resistance and the ultrafiltration coefficient. *Am J Physiol* 1993;264:F212.

La Universidad Nacional Autónoma de México, por medio de la Facultad de Medicina, Subdivisión de Maestrías y Doctorados y el Programa Universitario de Investigación en Salud, invitan a la Reunión Anual de Estudiantes de Investigación Biomédica y de la Salud 1997.



Facultad de Medicina



Esta reunión se llevará a cabo los días 24, 25 y 26 de septiembre de 1997. Se presentarán sesiones plenarias, presentación de carteles y presentación oral de trabajos. Habrá 3 premios a la "Excelencia Académica" con valor de \$ 10,000.00 cada uno.

Informes: División de Estudios de Posgrado e Investigación. Subdivisión de Maestrías y Doctorados Tel 622-07-27, 622-07-36 y 622-07-37. Fax. 550-88-59. Recepción de Resúmenes ÚNICAMENTE hasta el día 8 de agosto de 1997.

PAN AMERICAN HEALTH AND EDUCATION FOUNDATION

PREMIO 1998 EN HONOR DE FRED L. SOPER (1893-1976) PARA TRABAJOS PUBLICADOS EN EL CAMPO DE LA SALUD INTERAMERICANA

Este premio se concede cada año al autor(es) de una contribución científica original que aporta nueva información o nuevas ideas sobre el amplio campo de la salud pública, con especial énfasis en América Latina y el Caribe. Este trabajo podrá tratarse de un informe basado en el análisis de nuevos datos que ya existen. Se concede prioridad a los estudios que abarcan más de una disciplina y a los trabajos relacionados con las enfermedades infecciosas, uno de los principales campos de interés del Dr. Soper durante su vida.

Sólo pueden acceder al concurso los trabajos ya publicados en revistas que figuran en el *Index Medicus* o en las revistas oficiales de la Organización Panamericana de la Salud. Además, este premio sólo se concede a contribuciones de autores cuya principal vinculación sea a instituciones docentes, de investigación o de servicio, ubicadas en países de América Latina y el Caribe (incluidos los Centros de la Organización Panamericana de la Salud).

El premio consiste en un diploma y un monto de EUA\$1000.00 dólares. Un Comité del Premio, integrado por representantes nombrados por la OPS y la PAHEF, designa al ganador o ganadores del premio; la selección final la realiza el Directorio de PAHEF. Los trabajos presentados al concurso tienen que haberse recibido a más tardar el 31 de marzo de 1998 en la siguiente dirección: Secretario Ejecutivo PAHEF, 525 23rd Street NW, Washington, DC 20037, EUA.