

# IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN EN LA ENSEÑANZA DE GRADO, POSGRADO Y EN LA ASISTENCIA A PACIENTES

**Palabras clave:** Farmacología y Farmacodinamia de Anestésicos, metabolismo lipoproteico en hígado aislado y tren posterior de rata, modificaciones cualitativas de lipoproteínas, dislipemias aterogénicas, remanentes aterogénicos de VLDL y quilomicrones.

**Key words:** Anesthetics: Pharmacology and pharmacodynamics, lipoprotein metabolism in isolated rat liver and hind limb, qualitative modifications in lipoproteins, atherogenic dislipoproteinemias, atherogenic lipoprotein remnants.

## Regina Wigdorovitz de Wikinski

Profesora Titular Emérita, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires 1996.

Directora del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica-INFIBIOC-Universidad de Buenos Aires 2006-2013

[rwikinski@fibertel.com.ar](mailto:rwikinski@fibertel.com.ar)

*El lector de esta reseña notará que, en varias ocasiones menciono a mi esposo, el Dr Jaime A. Wikinski (1926-2015) que está unido indisolublemente a mi actividad académica, porque compartimos durante nuestras vidas, proyectos y sueños.*

Nací en 1930 en la ciudad de Buenos Aires. En esa época vivíamos en el pueblo de Moises Ville, fundado por mi bisabuelo paterno entre otros inmigrantes que llegaron a la Argentina en 1886 para cultivar la tierra, su sueño de vida en libertad. Mi madre, que hizo estudios secundarios en Buenos Aires, era maestra normal, profesora de piano y estudiaba en la Alianza Francesa. Mi padre era propietario de campos y hacienda en la Provincia de Santa Fe. Fue elegido varias veces Secretario de la Comuna de Moises Ville, cargo equivalente a Intendente. Ambos eran muy activos en asuntos

de interés general como el Hospital Público, la Biblioteca popular y promovían los proyectos de papá para modernizar el pueblo.

Cuando tenía 11 años, nos mudamos a Buenos Aires, para que mi hermana menor y yo, siguiéramos los estudios secundarios. Desde niña leía mucho, sobre todo autores clásicos y me fascinaba el estudio de biología y matemática. También redactaba cuentos. Mi modelo era mi prima, la Dra Sara Jairala quien fue Profesora Emérita de Biofísica e investigadora en la Facultad de Medicina de la Universidad de Rosario.

Cursé los estudios secundarios en el Liceo N° 2 Amancio Alcorta donde la formación era seria y los profesores apreciaban la dedicación al estudio. Durante el quinto año, me preparé para el examen de ingreso a Farmacia y Bioquímica

(FFyB) de la Universidad de Buenos Aires (UBA). En 1953 me casé con Jaime Wikinski, que fue médico y luego Especialista en Anestesiología y Doctor en Medicina por su Tesis sobre función respiratoria. Tuvimos dos hijas que siguieron la tradición familiar en docencia, investigación básica, publicaciones y clínica psicoanalítica.

**■ EN TODA MI VIDA LABORAL, LA DOCENCIA DE GRADO Y POSGRADO Y LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA FUERON ACTIVIDADES INCESANTES Y COMPLEMENTARIAS.**

Mis temas de investigación fueron sucesivamente:

Farmacología y Farmacodinamia de Procaína como anestésico general, pasaje de procaína a través de la duramadre en el espacio peridural.

Metabolismo lipoproteico en hígado de rata aislado con perfusado enriquecido con una emulsión de Lípidos (Intralipid, Suecia).

Metabolismo lipoproteico en hígado de rata aislado, perfundido con P radiactivo.

Metabolismo de ortofosfato radiactivo en tren posterior de rata.

Metabolismo de lipoproteínas de baja densidad (VLDL), ácidos grasos libres y glucosa en el tren posterior de la rata aislado y perfundido. Producción de LP de densidad intermedia D 1.006-1019 g/mL

Dislipoproteinemias y mecanismos de aterosclerosis. Remanentes lipoproteicos aterogénicos. Estudios básicos y clínicos.

#### ■ INTRODUCCIÓN: ENSEÑANZA DE GRADO Y POSGRADO. INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA

Me recibí de Farmacéutica en 1952, de Bioquímica en 1959 y de Doctora en Farmacia y Bioquímica en 1982, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB) de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Después de una pasantía como ayudante alumna en la cátedra de Química Orgánica, ingresé en 1960 en la Sección Química Clínica de la Cátedra de Análisis Clínicos como ayudante de 1ª, y Jefa de Trabajos prácticos por concurso de oposición y antecedentes, siempre con dedicación exclusiva. En 1972 gané el concurso de Profesora Adjunta, orientación Química Clínica. Desde 1965 a 1977 fui Coordinadora docente del Departamento, designada por su Director, el Dr Nicolás Jamardo, formado en la escuela de Houssay y Marenzi. En 1963 la UBA creó la Secretaría de Ciencia y Técnica (SE-CYT), y el Sistema de Investigación Científica y Tecnológica.

#### 1.1. Beca de investigación para graduados (UBA) y Beca en el Departamento de Anestesiología de la Universidad de Miami.

En 1963 recibí la Beca para graduados de la UBA con Dedicación Exclusiva, cuyo tema fue Metabolismo de la Procaína como anestésico general. Integré el Grupo de Investigación en Anestesiología con los médicos Jaime A Wikinski, José Usubiaga, Alberto Torrieri y Marcela Pontrémoli. subsidiado por el CONICET. En esa época, como secuela de la segunda guerra mundial, no se importaban los nuevos anestésicos gaseosos, y se generalizó la utilización de procaína como anestésico y analgésico general intravenoso y agente anestésico en el espacio peridural. La Procaína es un amino éster derivado del ácido Para Aminobenzoico (PABA), su nombre genérico es Para amino benzoato de dietilamino etanol y el registrado es Novocaína. A pH sanguíneo la fracción libre, disociada de las proteínas, es mayor que el 90%. Es un antagonista débil de la acetilcolina y un ácido débil cuyo pKa es 8.9. Uno de nuestros objetivos era dilucidar el efecto del estado ácido-base sobre el transporte de la fracción aniónica a través de la duramadre y su metabolismo, sus mecanismos de acción y sus efectos primarios y secundarios, en presencia de su metabolito PABA. No se habían publicado métodos de medida, por lo cual desarrollé un método original por separación de fases y colorimetría (Banfi y Wikinski 1964) que se aplicó en Líquido Céfalorraquídeo en perros, en sangre y tejidos, para conocer los sitios de acción de Procaína en el espacio peridural y los mecanismos de su pasaje a través de la duramadre, la barrera hematoencefálica y la placenta. Los experimentos se realizaron en la Cátedra de Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina y el análisis de las muestras en el Departamento de Análisis Clíni-

cos de la FFyB. También se aplicó en humanos, con los mismos fines en el CEMIC y en el Hospital Borda. Se estudió su degradación por pseudocolinesterasa, sus efectos clínicos como convulsivante, anticonvulsivante y sobre fasciculaciones musculares por succinilcolina. Para conocer sus sitios de acción en el espacio peridural y su pasaje a través de la duramadre, el modelo experimental fue la infusión continua del espacio peridural del perro, previamente anestesiado con thiopental, perfundiendo el espacio peridural, expuesto quirúrgicamente desde el cuarto ventrículo, con buffer conteniendo procaína. Se recuperó el perfusado en el sector caudal del espacio peridural con muestras minutadas, donde se midió procaína, PABA y pseudocolinesterasa, que es la enzima degradante. Se identificó el pasaje de procaína a través de la duramadre y su sitio de acción, diferente del ubicado en el espacio raquídeo. Se presentaron y publicaron los trabajos completos en Revistas internacionales y Congresos nacionales e internacionales. Los autores fueron (Jaime A. Wikinski, José E. Usubiaga, Regina Wikinski, Marcela Pontrémoli, Alberto Torrieri y Lila Usubiaga, 1963-1975). La Academia Nacional de Medicina nos confirió, en 1975 el Premio Anual sobre temas predefinidos, que lleva su nombre. Este trabajo, que compila todo lo realizado en áreas metodológicas, básicas y clínicas se publicó completo en el Número Simposio de la Revista Argentina de Anestesiología, (Jaime A. Wikinski y cols, 1976), en el libro Intravenous Anesthesia (Aldrete y cols) publicado en Denver, USA, en 1981, en revistas científicas y en Actas de Congresos internacionales. El Dr. Jose Usubiaga se trasladó a USA, invitado por la Universidad de Miami, y llegó a ser Profesor de Farmacología del Departamento de Anestesiología, cuyo Director, el Dr Frank Moya nos invitó como Be-

carios de investigación a J. Wikinski y R. Wikinski, actuando como Director de las becas y colaborador en nuestros trabajos. Estudiamos el efecto del estado ácido-base en perros y humanos para la transferencia de Procaína en el espacio peridural, la barrera hemato-encefálica (Wikinski y cols, 1976) y la placenta (Usubiaga y cols, 1968). Se modificó el estado ácido-base para evaluar su efecto sobre el pasaje de aniones y se expresó el estado ácido-base según los nuevos parámetros de Siggaard-Andersen. Se exploró el efecto anticonvulsivante y electroencefalográfico de procaína en pacientes neuropsiquiátricos cuya indicación terapéutica en ese momento era el electroshock, evitando las convulsiones con procaína o succinilcolina (Usubiaga y cols, 1966). El pasaje a través de la barrera hemato-encefálica fué también publicado en el libro ya citado, *Intravenous Anesthesia*, 1981.

## 1.2. Dedicación a la Docencia

Cuando regresamos a Buenos Aires, introduje en la enseñanza de grado y posgrado los nuevos parámetros del estado ácido-base según el nomograma de Siggaard-Andersen, reemplazando los antiguos métodos de medida de reserva alcalina por los nuevos de exceso o déficit de bases,  $\log pCO_2$  y pH sanguíneo, su significación fisiopatológica y aplicación a la terapéutica. Los trabajos anteriores muestran una característica constante de nuestro trabajo, que se inscribe en el concepto desarrollado décadas después como Bioquímica y Medicina Traslacional *"from bench to bedside."*

## ■ 2. TAREA ASISTENCIAL INTEGRADA EN LA TAREA DOCENTE

De acuerdo con las normas del subsidio del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) el Hospital de

Clínicas debía tener un Laboratorio Central, dirigido por docentes, modernamente equipado. Ésta es la base del convenio Fac. de Medicina-Fac. de Farmacia y Bioquímica validado por el Consejo Superior de la UBA. El Departamento de Análisis Clínicos, dividido en Secciones docentes y asistenciales, se trasladó desde el edificio central de la FFyB en la calle Junín 956 al Hospital Escuela de Clínicas y se desplegó una nueva visión acerca de las funciones de Profesores, auxiliares docentes, bioquímicos y técnicos del Hospital, su formación y las actividades de investigación, que ya se estaban planificando y desarrollando en la antigua sede.

## 2.1. BECA en Technicon Sciences Center.

En 1967 integré el grupo de docentes del Depto que concurrió a Technicon Sciences Center, Tarrytown, USA y a Columbia University para conocer en profundidad la teoría y práctica de los autoanalizadores multiparamétricos de flujo continuo, cuyo resultado fue la automatización del primer laboratorio argentino.

## ■ 3. LA INTEGRACIÓN DE LA DOCENCIA DE GRADO Y POSGRADO CON LA ASISTENCIA.

3.1.-Estos objetivos se alcanzaron con la formación que adquirimos docentes y alumnos desde 1970 a 1976 en los Ateneos Bioquímico-Clínicos semanales para Residentes en Medicina Interna y alumnos de Bioquímica, dirigidos por el Profesor Osvaldo Fustinoni, Maestro en Clínica Médica y mi Co-dirección. Nuestros profesores recibían previamente las historias clínicas a discutir, los Residentes médicos las presentaban, dando importancia a los métodos y resultados del diagnóstico patológico y bioquímico y los docentes de Bioquímica discutían y va-

loraban la utilidad de los resultados de laboratorio. Así se validaban los diagnósticos y cada docente veía reflejada su labor en el Laboratorio, la importancia del Control de Calidad y su interpretación en Semiología y Fisiopatología.

3.2 Con los mismos objetivos, el Dr O. Stoppani, Profesor de Bioquímica de la Fac. de Medicina y el Director del Departamento de Análisis Clínicos, el Dr N. Jamaro, crearon una **Comisión Especial de alumnos de Medicina**, que seguía la tradición del Dr Houssay y estaba co-dirigida por la Prof. de Bioquímica Dra M.E. Ramos y yo. El resultado fue que duplicamos las horas de prácticas analizando muestras reales, dimos clases especiales, donde acudían voluntariamente los Residentes Médicos del hospital y alcanzamos un nivel excelente. Ese conjunto de alumnos fue un semillero de investigadores.

## ■ 4. NUEVOS ENFOQUES EN INVESTIGACIÓN:

### 4. 1-Metabolismo de lipoproteínas en hígado aislado perfundido con suero hiperlipémico.

En 1972 fundamos el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas (LLyLP) que contó con valiosos colaboradores y trabajó hasta 1976, tuvo una etapa menos activa desde 1977 a 1985, y reanudó sus tareas desde 1985 hasta la actualidad. En su primer período, estudiamos el metabolismo hepático de Lipoproteínas en colaboración con el profesor A Lemberg, quien trajo el método de perfusión del hígado aislado de rata desde la Universidad de New York. Nuestro laboratorio reafirmó la utilidad del modelo y agregó el enriquecimiento del perfusado con Intralipid, emulsión de lípidos semejantes a Quilomicrones (Suecia) (Lemberg, Wikinski y cols, 1971). Para evaluar

la actividad de una posible lipasa hepática, desconocida hasta entonces, se agregaron al perfusado hiperlipémico posibles activadores de la enzima como el Adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y la norepinefrina (NEPI) (Lemberg y cols, 1971), e inhibidores adrenérgicos como la PGE<sub>1</sub> y el bloqueador beta alloprenalol (Lemberg y cols, 1972). Se observó la modulación del efecto lipolítico de la posible enzima, porque se encontró un aumento muy significativo de ácidos grasos en el post-perfusado con NEPI y AMPC y la inhibición por simpácolíticos. Poco tiempo después, apareció la definición bioquímica de Lipasa Hepática aislada por LaRosa J. C. Levy, R. I., Windmueller, H. G., Fredrickson, D. S. *Comparison of the triglyceride lipase of liver, adipose tissue, and postheparin plasma.* Lipid Res. 1972 13: 356-63.

#### ■ 5.-ANTECEDENTES DE NUESTRO TRASLADO A VENEZUELA. DOCENCIA DE GRADO Y POSGRADO E INVESTIGACIÓN EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA,

En 1972 y 1974, el Dr Wikinski había sido Profesor Visitante en la Cátedra de Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV) para realizar docencia de Posgrado, designado por la Federación Internacional de Anestesiología (FIA) en dicha cátedra, que es el Centro de Formación Sudamericana de la FIA. Yo había sido invitada para presentar Seminarios en el Instituto de Medicina Experimental (IME) sobre perfusión de hígado aislado que también era el modelo experimental de su Director, el Prof. Dr Francisco De Venanzi, quien estudiaba metabolismo hepático de fósforo inorgánico.

Cuando Jaime y yo evaluamos

nuestros trabajos en la UBA y en la Maternidad Sardá, donde Jaime era Jefe de Anestesiología, llegamos a la conclusión de que todos fueron interesantes, pero que el ambiente general de nuestro país era cada vez más deprimente, hasta tornarse doloroso para muchos ciudadanos, científicos y docentes, lo que provocó una ola de emigraciones a países que, como Venezuela en esa época, nos entendieron y acogieron. A principios de 1977, llegamos a Caracas y nos reencontramos con el Dr Armando Nesi, que era el maestro de mi esposo. Jaime se incorporó a la Cátedra de Anestesiología del Hospital Universitario y el Dr Nesi me acompañó al IME para ver nuevamente al Dr De Venanzi, que era para mí, un modelo de científico y humanista. Cuando Venezuela recuperó la democracia a la caída de Pérez Jiménez, que había cerrado las universidades, el Dr De Venanzi fue Rector de la UCV, colega y amigo del Dr Risieri Frondizi, Rector de la UBA. El Dr De Venanzi había hecho su posgrado en la Universidad de Yale, USA. En la UCV se notaba la influencia de la Reforma Universitaria Argentina en docencia y del Dr Bernardo Houssay en investigación. Los Profesores del IME eran científicos brillantes y yo anhelaba quedarme en el Instituto. Me invitaron a conocer el IME y al día siguiente me ofrecieron un cargo de Profesora Agregada, me brindaron un laboratorio excelente con dos bioanalistas y me incorporé a la docencia de grado y posgrado en la Cátedra de Patología General y Fisiopatología y a las Secciones de investigación en Metabolismo dirigida por el Dr De Venanzi y luego a la de Lípidos a cargo de Dr Virgilio Bosch. Con el Dr De Venanzi, y los licenciados Peña y D'Andrea, trabajamos en hígado de rata aislado, perfundido con lípidos y PI radiactivo. La hiperlipemia y la deficiencia de PI radiactivo provocaron acidosis láctica (De Venanzi,

Wikinski y cols, 1983). Se publicaron dos trabajos en *Acta Physiol and Therap Latinam*, creada por el Dr Houssay para publicar los trabajos de los científicos latinoamericanos en inglés. Fuí profesora de grado de Patología general y Fisiopatología, a cargo del Laboratorio de Lípidos, Directora de pasantías y tesinas de Licenciatura de la Fac. de Cs Exactas, UCV, profesora del Post-grado (PG) en Ciencias Fisiopatológicas de la UCV en Bioquímica General I y Bioquímica General II. y en Fisiología de sistemas en Endocrinología en el PG del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Obtuve subsidios del CONICIT y de la UCV que apoyaron permanentemente nuestros trabajos, mediante la contratación de personal y compra de equipos y reactivos.

#### ■ 6.-TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN EN LA SECCIÓN LÍPIDOS, IME.

Nuestro objetivo experimental era estudiar aspectos controvertidos del Ciclo Glucosa-Ácidos grasos de Randle, (Lancet, 1963 y posteriores) que era profesor en Oxford (UK). El ciclo glucosa-ácidos grasos explica la competencia de glucosa y ácidos grasos por la captación muscular de los ácidos grasos durante el ejercicio moderado de larga duración, y de glucosa en el estrés oxidativo durante ejercicio intenso, Los tesistas fueron becarios del programa "Gran Mariscal de Ayacucho", beca-sueldo para los docentes y nuestra colaboración con recursos del laboratorio para realizar las Tesinas de Licenciatura. En la sección de Lípidos, instalamos el modelo del tren posterior de rata perfundido con sangre entera de rata y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en los músculos del tren posterior de rata. Las VLDL se separaron por UC preparativa, se agregaron al perfusado y se degradaron por la lipoproteína lipasa

del preparado. El post-perfusado se ultracentrifugó a D hidratada 1006-1019 g / mL y separamos las Lipoproteínas de Densidad Intermedia, cuya pureza se controló por electroforesis en gel de agarosa. Medimos ácidos grasos libres en el perfusado y calculamos la captación muscular de ácidos grasos en cada condición patológica. Las condiciones energéticas y hormonales del tren posterior de ratas fueron: en reposo con ayuno de 24 horas, sin insulina ( Moro-coima, 1977), con insulina ( Fernández,1980) en ratas hipo e hipertiroideas (Alonso ,1984), (León, 1985), previa natación de las ratas dadoras en un recipiente con agua (Crespo Armas, 1985) que me llevaron a ditingir dos tesis de maestría, tres trabajos de ascenso de dos profesoras asistentes y 2 trabajos de Licenciatura en Ciencias.(Boiso, 1984 y Bosch 1985). En estos trabajos, incluyendo el catabolismo glucógeno-glucosa a lactato, se puso a prueba la teoría de Randle, sobre las fuentes alternativas de energía, la glucosa y los ácidos grasos libres modulados por las enzimas glicolíticas y la insulina, con su efector central, la acilcarnitina que regula la entrada de los productos de la glicolisis al ciclo de Krebs mitocondrial. La importancia de la degradación de VLDL por músculo esquelético de rata y también en suelo de gatos entrenados en cintas de velocidad graduable nos llevaron a comprobar las hipótesis de Randle durante ejercicio intenso, que siguen en revisión (Hue I, Taegtmeyer H, Am J Physiol Endocrin Metab.297: F.578-591, 2009). Se publicó la producción de Lipoproteína de Densidad Intermedia por LPL muscular, la generación de acidosis láctica en hígado perfundido con lípidos (De Venanzi y cols,1985), la diferente captación de glucosa y ácidos grasos por músculos de ratas hipotiroideas e hipertiroideas y los resultados del estudio de síntesis de lipoproteínas en hígado aislado. Los trabajos

fueron presentados en Congresos de la Asociación Venezolana para el Avance de las Ciencias, que eran un acontecimiento nacional porque se reunían los miles de investigadores y sus colaboradores en una misma ciudad con participación de todas las disciplinas científicas y humanísticas, donde F. De Venanzi y Marcel Roche promovían los estudios experimentales. Otros trabajos se publicaron en las actas, en Acta Científica Venezolana, Acta Physiol. Latinam. y en Medicina (B.Aires). También trabajamos con médicos especialistas en Diabetes y Nutrición del Hospital Universitario para evaluar dislipemias en mujeres diabéticas tipo 2, centrándonos en la Lipoproteína de Densidad Intermedia post-prandial como factor de riesgo cardiovascular.(Wikinski y col, 1982).

Entre 1983 y 1985, todos nuestros tesisas defendieron sus trabajos de Maestría, de Licenciatura en Biología y los trabajos de ascenso. Los proyectos se prosiguieron en nuestro país.

## ■ 7. EL PROYECTO DE REINGENIERIA DEL DEPTO DE ANÁLISIS CLÍNICOS

En 1982, el Dr. Gonzalez Cadavid y yo, ambos Profesores de la Universidad Central de Venezuela, recibimos una propuesta del Dr Alejandro Paladini, Profesor Titular de Química Biológica de la FFyB, que fue la elaboración de un proyecto de reingeniería del Depto de Análisis Clínicos. Los dos profesores nos reunimos varias veces y avanzamos en el trabajo, pero el Dr González Cadavid consideró que yo tenía más experiencia sobre el tema y me convenció para que trabajara sola. Acepté estas razones y prometí que, a mi regreso a Argentina, promovería el llamado a concurso para designar al Prof Titular de Análisis Clínicos, dado que la Profesora Jo-

sefina Varela me había manifestado su deseo de retirarse de la docencia y de la Dirección del Depto de Análisis Clínicos después de su jubilación. En 1986 le comuniqué al Dr González Cadavid la apertura del Concurso citado. El concurrió a la FFyB para dictar Seminarios y uno de nuestros jefes de TP decidió irse con él a California, donde se radicó y doctoró. El proyecto entregado al Dr Paladini, previa consulta con los Profesores del Depto. contenía los siguientes puntos que agregué a mis propuestas en el concurso.

### 7.1. Reforma curricular integral

### 7.2.Creación de carreras de especialización por áreas del conocimiento en Bioquímica Clínica

### 7.3.Promoción de la Investigación Básica y Clínica, formación y desarrollo de grupos de investigación y publicación de los trabajos en revistas internacionales y regionales con referato. Promoción de la carrera de Doctorado entre los docentes

## ■ 8.-RETORNO A NUESTRO PAÍS

.En 1983, con el retorno de la democracia en Argentina, pero antes de su triunfo electoral, el Dr. Alfonso nos aconsejó que, si él ganaba en las elecciones, esperaríamos a que su gobierno se estabilizara para volver a nuestro país. Dado que habíamos finalizado con nuestros becarios, tesisas y profesores los trabajos de PG, en 1985 hicimos honor a las esperanzas y renunciemos a nuestros cargos en la UCV. Me dieron licencia en la UCV y en la fiesta de despedida, en casa del Dr De Venanzi y su esposa, compartimos nuestros sentimientos con todos los profesores y amigos. En agosto de 1985 volvimos a Argentina, fuimos reincorporados a nuestros anteriores sitios de trabajo y ascendidos en las tareas

de dirección, docencia e investigación. No vivimos la estadía en Venezuela, como un exilio, porque la familia se había reunido y los hijos se graduaron en Medicina, Psicología con orientación en Psicoanálisis y Diseño de la Comunicación Social.

## ■ 9. NUEVAS DEFINICIONES DE DISTIPEMIAS Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR.

### ANTECEDENTES : 1956-1967.

Desde 1956, la presencia de ateromas vasculares en necropsias de jóvenes soldados occidentales muertos en la guerra de Corea y la ausencia de ateromas en los soldados de Corea del Norte, planteó la necesidad de encontrar factores aterogénicos que permitieran anticiparse a las autopsias. Se inició el estudio de Framingham, que duró más de 50 años y se prolongó en generaciones posteriores. En 1967 se publicaron, en 4 números consecutivos del NEJMed, los trabajos de Goldstein y Brown (Premios Nobel por el descubrimiento del receptor de LDL) y de Gerald Cooper del CDC, Atlanta, USA, que sientan las bases de la clasificación de las dislipoproteinemias y el rol de las lipoproteínas como factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Nuestro laboratorio, que trabajaba en la separación de lipoproteínas por electroforesis en papel y buffer albuminado, en la medida de ácidos grasos no esterificados, triglicéridos, fosfolípidos y colesterol libre y esterificado y en lipoproteína lipasa, se convirtió en el Centro de estudio y consulta. Su denominación en la UBA fue Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas (LLyLP). Fue muy útil para los bioquímicos que iniciaron sus proyectos de investigación y para los grupos de cardiólogos y ginecólogos que estudiaban la mayor incidencia de FRCV en pacientes diabéticos y en mujeres

postmenopáusicas. Todos cooperaron para estudiar el metabolismo lipoproteico e instalar los conceptos de FRCV con fines preventivos entre profesionales y en la población general.

## ■ 10.- RETORNO A NUESTRO PAIS.--PROPUUESTAS Y LOGROS EN EL DEPTO. DE ANÁLISIS CLÍNICOS, DESDE 1986 DEPTO. DE BIOQUÍMICA CLÍNICA.

### GESTIÓN UNIVERSITARIA

En 1985 me designaron en el Depto de Análisis Clínicos como Profesora Asociada y en 1986 ascendí por concurso a Profesora titular, Orientación Química Clínica, fui Directora de Departamento en 1989 por designación del CD y luego por voto de los claustros hasta 1996, Vice-Decana en 1992-1994 y 1994-1998 y Decana en 1998-2002 y 2002-2006. En 1996 me nombraron Profesora Titular Emérita y en 2011 Gran Maestra de la UBA, designando a un profesor por cada facultad.

De acuerdo con la propuesta docente, asistencial y de investigación, en 1986 nos reunimos todos los miembros del Depto y nos dedicamos a una tarea de modernización que requería el consenso, la cooperación y los deseos de superación de cada uno de nosotros.

**10. 1.-Reforma curricular integral de la enseñanza,** transfiriendo los contenidos de las diferentes secciones a tres cátedras: Bioquímica Clínica General, Bioquímica Clínica Especial y Microbiología. Es de notar que hasta el momento el programa de enseñanza tenía más de 60 puntos, sin subtítulos que identificaran cada uno de los objetivos y desarrollo de cada futura asignatura, a pesar de que la Bioquímica Clínica estaba en plena evolución y los docentes sólo se formaban en la resolución de

problemas clínicos, mediante Cursos de Actualización y perfeccionamiento y que se desempeñaban en el Hospital Universitario, en paralelo con médicos especialistas que resolvían problemas clínicos y requerían el apoyo de los Bioquímicos.

**10.2.-Creación de Carreras de Especialización en Bioquímica Clínica, para cada una de las Áreas principales. Bacteriología, Citología, Endocrinología, Hematología y Hemostasia, y Química Clínica.** Presenté su fundamentación en el ítem Docencia de Posgrado en el concurso para Profesora Titular con Dedicación Exclusiva sustanciado en 1986. Las cinco carreras se organizan con la activa participación del Prof. Dr. Juan Carlos Hoschoian, Profesor de Endocrinología y la colaboración de los Profesores. Se aprueban en la FFyB y en la UBA. Posteriormente otorgan un título de validez nacional. Se inician en 1994 con módulos específicos o comunes. Se presentan a CONEAU en 1999, se acreditan en 2000 y 2009 y se recategorizan como A (Excelente). Fui Directora del Área Química Clínica. Actualmente soy Miembro del Comité Académico de las Carreras de Especialización en Bioquímica Clínica, FFyB, y del Comité Académico Específico de la Carrera de especialización en Bioquímica Clínica, Área Química Clínica.

**10.3 Promoción de la Investigación Básica y Clínica, formación y desarrollo de grupos de investigación y publicación de los trabajos en revistas internacionales y regionales con referato. Promoción de la carrera de Doctorado entre los docentes**

En 1985, el LL y LP se activó, contando con la presencia sin brechas de la Dra Paglione y la reincorporación de la Dra Halperin. Nuestra evaluación en ese momento era

que la UBA, la FFyB y el Hospital de Clínicas nos brindaban, como a muchos miembros del Departamento, una oportunidad de progreso científico, docente y asistencial.

La medida de las lipoproteínas, factores de regulación y enzimas pusieron a los bioquímicos clínicos en posesión de la moderna metodología para prevención de FRCV y diagnóstico de ECV, la primera causa de muerte en nuestro país. Se identificaron las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas, trabajo que obtuvo el Premio de la Academia Nacional de Medicina Tema: **"Aterosclerosis: Modificaciones cualitativas en lipoproteínas aterogénicas y protectoras"**. R Wikinski en colaboración con F. Brites, L. Schreier, G. Berg, G. López y H. Halperín. Año 1996, su oxidación por radicales libres de Oxígeno (Schreier y cols 1997) (Sanguinetti y cols, 2004), errores congénitos en Lipoproteína lipasa, Lipasa hepática, lecitina-colesterol acil transferasa y alteraciones en su genética y regulación. El concepto de lipoproteínas cualitativamente modificadas, explica su papel aterogénico por falta de reconocimiento por sus receptores específicos hepáticos, extrahepáticos y subendoteliales (Lucero y cols, 2010) y (Lucero y cols, 2012). Se estudia el efecto de la oxidación y la glicación de lipoproteínas y sus receptores y se relacionan estos hallazgos con el aumento de aterogénesis en trabajos experimentales y en pacientes diabéticos (Cavallero y cols, 1995), (Brites y cols, 1999), (Brites y cols, 2004) El laboratorio se propone medir todas las lipoproteínas circulantes, incluso IDL por el primer método sin ultracentrifugación (Wikinski y cols 1991) las enzimas que participan en su metabolismo y las proteínas transportadoras de colesterol y triglicéridos (Berg y cols, 1995). Así se pone en marcha la medida de LDL-pequeña, densa, transportadora

de Colesterol, HDL y las enzimas asociadas, colesterol, fosfolípidos, triglicéridos, glicerol, lecitina colesterol acil transferasa, lipoproteína lipasa, fosfolipasa A2, LDL oxidada y medida por el método del tiobarbiturato y por la formación de dienos conjugados (Schreier y cols, 1997) LDL en pacientes diabéticos hemodializados (Schreier y cols, 2004). Se estudió el papel aterogénico de VLDL en un modelo experimental de resistencia a insulina que permite evaluar su degradación y destino en relación con hígado graso (Valeria Zago y cols, 2010). También se evalúa el papel de LP (a) cuando las partículas son pequeñas, que compiten con el plasminógeno. Se revisan los niveles plasmáticos y la regulación hormonal de la proteína transportadora de colesterol esterificado CETP y la del transporte de fosfolípidos, así como la función de homocisteína y de fosfolipasa A2 en el capítulo: **Dislipemias de Wikinski R, Berg, G, Schreier L en el Libro Fisiopatología Endocrina. Ed R. Calandra y M. Barontini, (2015).**

**10,4 CARPAT.** Ante el aumento de ECV en hombres y mujeres, se constituyó el Consejo Argentino para la Prevención de la Aterosclerosis (**CARPAT**), con una comisión central formada por tres cardiólogos, dos médicos nutricionistas, una bioquímica (RW) y un investigador básico del INBIOLP, Universidad de la Plata. Se crearon becas para graduados, y se seleccionaron especialistas en todas las regiones del país, que se reunían periódicamente y organizaban anualmente la Semana del Colesterol para divulgar los valores deseables de colesterol en la población. Toda esta actividad fue anterior a la aprobación por Food and Drug Administration del primer fármaco hipocolesterolemizante, la Simvastatina primera estatina que actúa a través del receptor del Colesterol-LDL, disminuyendo su síntesis.

### 10.5 .Formación de investigadores y tesis en el LlyLP.

Fuimos pioneros en el estudio del origen, la estructura y el destino de las lipoproteínas remanentes, IDL derivada de VLDL y remanentes de Quilomicrones. A partir de 1985, el metabolismo de lipoproteínas en diferentes condiciones fisiopatológicas fue tema de tesis doctoral de brillantes investigadores, como Laura Schreier, Gabriela Berg, Fernando Brites, Raúl Coniglio, Ana Inés González, que realizaron aportes cruciales y a su vez dirigieron tesis doctorales como las de Diego Lucero, Silvia Sanguinetti, Verónica Mieczkiewicz, Viviana Mesch, Leonardo Gómez Rosso, Julián Verona, Valeria Zago, Tomas Meroño y Laura Boero.

### ■ 11.-TAREA ASISTENCIAL.

Fui Directora del Departamento de Análisis Clínicos por designación del CD desde 1986 hasta 1989, electa por la Junta Departamental desde 1989 a 1993 y re-electa desde 1993 a 1996. Con el apoyo del Dr G. Jaim Etcheverry, Decano de la Facultad de Medicina, se disolvieron los pequeños laboratorios de algunas cátedras y el personal se integró al Depto de Bioquímica Clínica, que es el nuevo nombre del Laboratorio Central del Hospital de Clínicas, tanto Docente como Asistencial. El Departamento de Bioquímica Clínica de la FFyB, con sus Cátedras, Laboratorios, personal docente, técnico, administrativo y de maestría y la incorporación de todos los anteriores miembros del Laboratorio Central del Hospital, está a cargo de la organización, validación, ejecución e interpretación de todos los análisis clínicos para pacientes ambulatorios e internados del Hospital de Clínicas.

## ■ 12. CONVENIOS INTERNACIONALES.

**Hipertrigliceridemia y aterosclerosis.** Convenio INSERM-CONICET. 1995-2003.

Directores: INSERM Instituto Pasteur de Lille-SERLIA J.C. Fruchart. G. Castro.

Directoras: CONICET Lab. de Lípidos y Lipoproteínas. R. Wikinski. L. Schreier y el becario F. Brites. En el marco de este convenio se realizaron pasantías en el Laboratorio del Prof. J.C. Fruchart y la Dra. G. Castro en el Inst. Pasteur de Lille. Pasantías Dra R. Wikinski, del Dr. F. Brites pre y postdoctorales y pre-doctoral, J. Verona: Seminarios y conferencias Dra. G..Castro y Dr. J.C. Fruchart, Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas, UBA. Buenos Aires.

**Hipoalfalipoproteinemia, glicación de Apo A y transporte reverso del colesterol.** Convenio INSERM-CONICET. Adenda 1997-1998 Directoras R. Wikinski y L. Schreier por el Lab Argentino y J.C. Fruchart y G. Castro por el Lab Pasteur Lille,INSERM, Francia. **Las publicaciones conjuntas figuran en las Referencias.**

## ■ 13. GESTIÓN UNIVERSITARIA: Y CREACIÓN DE INSTITUOS UBA.

En 1998-2002 y 2002-2006 fui Presidente de la Comisión de Investigaciones en Ciencia y Técnica de la UBA. En el año 2004 se firmó el Convenio de Cooperación Académica UBA-CONICET, que comprende a todos los Institutos de CONICET ubicados en Facultades y predios de la UBA. En vista de que el Estatuto vigente de la Universidad de Buenos Aires define a los Institutos como conjuntos de laboratorios dedicados a la Investigación Científica y que no existía un Reglamento General

que regulara su funcionamiento, el Profesor Dr Jorge Medina, Secretario de Ciencia y Técnica, la Dra Regina Wikinski, Decana de FFyB, Presidente de la Comisión de Investigaciones en Ciencia y Técnica (UBA-CYT) y el Profesor Félix Schuster, Decano de la Facultad de Filosofía y Letras, plantearon a la comisión que esos Institutos estaban restringidos en su funcionamiento por falta de reglamentación. Por lo tanto, nos abocamos a la elaboración de un Reglamento General que fue aprobado por el Consejo Superior. Esta reglamentación reguló, al cabo de dos o tres años, los 17 Institutos de la Universidad de Buenos Aires, cuya descripción, objetivos, Directores Titulares y Alternos y producción científica figuran en las Memorias editadas por EUDEBA en castellano e inglés (año 2012), de todos los Institutos UBA y UBA-CONICET.

## ■ INSTITUTO DE FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA CLÍNICA-INFIBIOC-UBA.

Fuí Directora de INFIBIOC, a propuesta de la FFyB y el CS de la UBA y posteriormente el CS, designa al Profesor Titular Gustavo Negri como Director Alterno. El período 2006-2007 se considera una etapa de organización y consolidación. Desde las primeras reuniones de investigadores que convocamos, resulta evidente que el INFIBIOC esta conformado por grupos del Departamento de Bioquímica Clínica y de las Cátedras de Fisiopatología, Farmacología y Ciencias Morfológicas que funcionan en el edificio de la Facultad, en Junín 956. Los grupos están dirigidos por Profesores doctorados, que desde tiempo atrás, cuando se creó en 1986 la Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA, se han presentado a todos los concursos de proyectos y resultaron subsidiados. Un grupo significativo es miembro de la Carrera de Investigador del CONICET.

Los grupos iniciales fueron: el Laboratorio de Lipoproteínas y Aterosclerosis, y dos grupos en formación, el grupo de Próteínas, los 3 grupos de Microbiología, entre los que hay tres consolidados y uno en formación, los grupos de Gastroenterología y Enzimología, el de Citología, el grupo de Citogenética Toxicológica CIGETOX, el de Hematología Básica y Clínica, el de Sepsis y Marcadores Tumoraes, el de Endocrinología y el de Hemostasia. Los 4 grupos de Fisiopatología del Dr Belisario Fernández, con un grupo consolidado y tres grupos en formación, el grupo consolidado de Farmacología y un grupo en formación y el de estudios del modelo de Síndrome Metabólico Experimental, vienen de la sede central de la FFyB. Un estudio sobre los temas tratados en INFIBIOC, permite trazar una red conceptual con variadas interacciones entre grupos. Además de los subsidios UBACYT, hay grupos subsidiados por CONICET, ANPCyT, Carrillo-Oñativia y Fundación Roemmers. En el INFIBIOC se forman Becarios de UBA, CONICET, Becarios de Estímulo a la Investigación. Numerosos docentes realizan la carrera de Doctorado y la Carrera Docente de FFyB, que confiere el título de PG de Docente Autorizado. Los becarios de CONICET han ingresado en la carrera de Investigación Científica. Las memorias se entregan en tiempo y forma y son aprobadas por el CS.

En agosto de 2011 se realiza el concurso convocado por la Universidad de Buenos Aires para designar al Director del INFIBIOC. A raíz de muchas consultas públicas y privadas realizadas por la Dra Wikinski, ésta se presenta a dicho concurso y es designada en noviembre de 2011, Directora de INFIBIOC por 4 años. En el año 2012 la UBA publica la versión en inglés sobre los institutos UBA y UBA-CONICET dependientes

■ **PREMIOS Y DISTINCIONES:**  
**TOTAL: 56. SE DESTACAN LOS SIGUIENTES:**

---

Premio de la Confederación CORDIC "El mejor trabajo de Cardiología del bienio 1971-1972": "Contribución al conocimiento de la patogenia de la aterosclerosis", en colaboración con H. E. Mosso, J. E. Berreta, R. Ibarra, H. Halperín, R. Batellini, J. C. Richman y J. Álvarez. Año 1972.

Premio "Academia Nacional de Medicina, Año 1975" por el trabajo: "Farmacología y Farmacodinamia de la procaína en anestesia general quirúrgica". R Wikinski en colaboración con J. A. Wikinski, O. Ceraso, M. de Leonardis, R. Arlía y A. Torriero. 1975.

Mención Honorífica del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de Venezuela (CONICIT), por el estudio "Introducción al estudio experimental de la protección del miocardio isquémico." R Wikinski, A. Bello, J. A. Wikinski, F. Rosa, A. R. Pérez, K. Meyer, J. Blanco, A. García y E. Martínez, 1983.

Premio Guillermo Ahumada. Clímatario: Efectos de la terapéutica hormonal sustitutiva sobre el perfil hormonal y lipoproteico". R Wikinski en colaboración con N. Siseles, H. Benencia y H. Halperín. Año 1993. Premio Hoechst al mejor trabajo en el área de investigación básica presentado en el 1er. Congreso Internacional de Vasculopatías. UBA, Fac. de Medicina, División Nutrición. Hosp. de Clínicas, Año 1993.

Premio Academia Nacional de Medicina "Al Mejor Trabajo Original Inédito realizado en Argentina sobre temas médico-científicos". Tema Aterosclerosis. Título: "Aterosclerosis: Modificaciones cualitativas en

lipoproteínas aterogénicas y protectoras". R Wikinski en colaboración con F. Brites, L. Schreier, G. Berg, G. López y H. Halperín. Año 1996.

■ **PREMIOS Y DISTINCIONES A LA TRAYECTORIA**

---

Premio del Ministerio de Salud de la Nación a la Mujer en Ciencias, 2005.

Distinción Biblioteca Nacional y PAMI en reconocimiento a las **Mujeres hacedoras de la cultura argentina**. Reconocimiento a la Trayectoria, en la Edición Especial de Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol 41: 325-428 2007. Distinción de la Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires como Científica y Docente Universitaria. 2008.

Miembro Honorario Nacional de la Asociación Médica Argentina (2002), de la Asociación Argentina de Diabetes (2009), y de la Asoc. Argentina para el estudio del Clímatario (2011). Miembro Extraordinario de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (2009).

Gran Maestra de la UBA propuesta por la Facultad de Farmacia y Bioquímica "en mérito a su trayectoria y excelencia" destacando a un profesor de cada Facultad en 2009 y renovado en julio de 2011, Premios Trayectoria de la Fundación Bioquímica Argentina Proes 2014, a la excelencia Académica FFyB, 2014, y a 50 años de Docencia UBA 2015

■ **PREMIOS A LA DIRECCIÓN DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN**

---

Premio CEDIQUIFA "Bernardo Houssay" en Farmacología al equipo de investigadores del Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas de la Fac. de Farmacia y Bioquímica y del Hospital de Clínicas dirigido por la Dra R. Wikinski. Año 1997.

**Actualmente:** Profesora Titular Emérita de la Universidad de Buenos Aires desde 1996.

Ex-Directora del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica, INFIBIOC, UBA. Designada Directora por concurso en Noviembre de 2011-2014

Miembro Titular de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Sección Bioquímica, sitial Bioquímica de Lipoproteínas Año 2002.

Calificada en el Programa Internacional ResearchGate con RG Score 52,5 puntos superior al 97,5 % de los 7 millones de investigadores de Researchgate. Se registran más de 3500 lecturas y 1700 citaciones de trabajos propios y en colaboración.

■ **MIEMBRO DE COMITÉS ACADÉMICOS:**

---

Carreras de Especialización en Bioquímica Clínica. Carrera de Especialización en Bioquímica Clínica, Area Química Clínica., Maestría en Salud Pública, UBA.

Maestría en Biología Molecular ANLIS-Universidad Gral San Martín.

■ **MIEMBRO DE COMITÉS CIENTÍFICOS, ENTIDADES EDUCACIONALES Y CONSEJOS EDITORIALES.**

---

Miembro del Comité de Ética del Instituto de Salud Pública, UBA 2011 y de la Comisión de Farmacia de la Federación Latinoamericana y del Caribe de Instituciones de Bioética, FELAIIBE, del Consejo Ejecutivo de CEDIQUIFA, 2003 y del Comité Científico Asesor Permanente de la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina desde 1996. Presidente de CAESPO, Comité Argentino de Educación para la Salud de la Población, adherida a UIPEP, París, Unión Internacional

de Educación para la Salud.2008. Revisora de Publicaciones en Clinical Chemistry, Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, Medicina (Buenos Aires), Revista Argentina de Microbiología, Redox Report, órgano de Intern. Soc. Free Radicals in Biology and Medicine, Climacteric, órgano de la International Soc. of Menopause, European J of Clinical Investigation, J Diabetes/Metabolism Research and Review (DMRR).

### ■ DIRECCIÓN DE TRABAJOS DE PG.

En Venezuela: 2 Tesis de Maestría en Fisiopatología, 4 trabajos de ascenso de Profesores, 2 Tesinas de Licenciatura en Ciencias Exactas

En Argentina: 5 Tesis de Maestría en Salud Pública, 7 Tesis de Doctorado, 2 Tesinas en Ciencias Exactas, Dirección de 11 Trabajos Integradores de Especialización, numerosos Becarios y Proyectos de Investigación.

Autora de 216 publicaciones científicas: entre ellas 1 libro, 22 capítulos de libros, 140 publicaciones internacionales, 33 revisiones y editoriales por invitación, 9 consensos y 21 publicaciones de trabajos completos en actas de congresos y de más de 300 relatos y comunicaciones. Invitada como conferencista en congresos nacionales e internacionales.

### ■ REFERENCIAS

Banfi R Wikinski R. (1964) *Determinación de Procaína y ácido para-aminobenzoico en líquidos orgánicos. Su separación.* Rev. Asociación Bioquímica Argentina, 153: 100:106,

Berg G, Halperin H., Vilariño A., López G., Tempone A., Wikinski R. (1997) *Plasma apolipoproteins*

*and lipid composition of lipoproteins in pre- and postmenopausal women.* Eur J Menopause, 4: 4-13.

Berg G, Siseles N, González AI, Contreras Ortiz O, Tempone A, Wikinski R. (2001) *Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause. Relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoprotein.* Menopause, 8: 51-7,

Brites F, Cavallero E, De Geitere C, Nicolaiev N, Jacotot B, Rosse-neu M, Fruchart JC, Wikinski R, Castro GR. (1999) *Abnormal capacity to induce cholesterol efflux and a new prebeta particle in type 2 diabetic patients.* Clin. Chim. Acta, 279: 1:14

Brites F, Verona J, Schreier L, Fruchart JC, Castro G, Wikinski R. (2004) *Paraoxonase-1 and platelet-activating factor acetyl hydrolase activity in patients with low HDL-cholesterol levels with or without primary hypertriglyceridemia* Arch. Med. Res., 35: 235-40.

Cavallero E, Brites F, Delfly B, Decossin C. Nicolaiev N, De Geitere C, Fruchart JC, Wikinski R, Jacotot B, Castro G. (1995) *Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients. Studies on fasting and postprandial Lp A-I particles.* Arteriosclerosis Thrombosis and Vasc. Biol., 15: 317-323.

De Venanzi F, Wikinski RL, Peña Perelli F, de D'Andrea. E. (1983) *Glucose and orthophosphate incorporation and lactate release in the perfused hind limb of the rat during lactic acidemia.* Acta Physiol Lat Am., 33: 121-137.

Lemberg A, Wikinski RL, Izurietta EM, Halperin H, Neumann

MP, Paglione AM, Lemberg PM. (1972) *Reversal effect on norepinephrine induced lipolysis in isolated perfused rat liver by a beta blocking agent H 56-28 (Allopre-nalol).* Horm Metab Res., 4: 30-34

Lemberg A, Wikinski R, Izurietta EM, Halperin H, Paglione AM, De Neuman P, Jauregui H.(1971) *Effects of prostaglandin E 1 and norepinephrine on glucose and lipid metabolism in isolated perfused rat liver.* Biochim Biophys Acta, 248: 198-204.

Lucero D, Zago V, López GH, Cacciagiú L, López GI, Wikinski R, Nakajima K, Schreier L. (2012) *Predominance of large VLDL particles in metabolic syndrome, detected by size exclusion liquid chromatography.* Clin Biochem., 45: 293-297.

Lucero D, Zago V, López GI, Graffigna M, Fainboim H, Mikszto-wicz V, Meroño T, Belli S, Levalle O, Wikinski R, Brites F, Berg G, Schreier L. (2010) *Pro-inflammatory and Atherogenic Circulating Factors in Non Alcoholic Fatty Liver Disease Associated to Metabolic Syndrome.* Clin Chim Acta., 2011, 412: 143-147

Sanguinetti S, Batthyany C, Trostchansky A, Botti H, López G, Wikinski R, Rubbo H, Schreier L. (2004) *Nitric oxide inhibits prooxidant actions of uric acid during copper mediated LDL oxidation.* Arch. Biochem Biophys, 423: 302-308

Schreier L, Pagliero F, Sanguinetti S, Wikinski R. (1997) *Influence of the medium on the assessment of LDL resistance to oxidation: lag time in phosphate buffered saline is longer than in sodium chloride solution.* Atherosclerosis, 129:

- 127-128.
- Schreier L, González AI, Berg A, Wikinski R. (2004) *Utility of non-HDL Cholesterol in hemodialysed patients. Metabolism, Clinical and Experimental*, 53: 1013-1015.
- Usubiaga JE, Wikinski J, Ferrero R, Usubiaga LE, Wikinski R. (1966) *Local anesthetic-induced convulsions in man-an electroencephalographic study. Anesth Analg.* 45.
- Usubiaga JE, La Iuppa M, Moya F, Wikinski JA, Velazco R. (1968) *Passage of procaine hydrochloride and para-aminobenzoic acid across the human placenta. Am J Obstet Gynecol.* 100: 918-923. .
- Wikinski JA, Wikinski R, Ceraso O, de Leonardis M, Arlía R, Torrieri A, (1976) *Farmacología y Farmacodinámica de la procaína en anestesia general quirúrgica. Revista Argentina de Anestesiología.* Número Simposio Buenos Aires 34: 127-267.
- Wikinski JA, Wikinski R, Arlía R, Ceraso O, Torrieri A. (1981) *General anesthesia with in intravenous Procaine in Trends in Intravenous Anesthesia.* Editors Alderete J.A. and Stanley T.H.. Symposia Specialist Inc'81. Denver, USA.
- Wikinski RL, Henao L, Rivas Figueroa C, Arcavi M, de Mederos GC, de Suarez IT, Coll Garcia E. (1982) *Detection of intermediate density lipoproteins in the plasma of diabetic patients. Medicina (Bs Aires).* 42: 265- 272.
- Wikinski R, Schreier L, López G I. (1985) *Lipoproteínas de baja densidad y remanentes lipoproteicos en humanos* Número 8250, Editorial Académica Española. EAE. Editora María Victoria Toledo, LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG- Heinrich-Böcking-Str. 6-866121, Saarbrücken, Germany 1-60.
- Wikinski R, Berg G, Schreier L. (2015) *Metabolismo Lipoproteico y Dislipemias en Fisiopatología y Clínica Endocrina.* Editores Ricardo Calandra y Marta Barontini. Editorial Neuhaus Colombres 1065, Buenos Aires, 1323-1329.
- Wikinski R, Schreier L, Rosental S. (1991) *New method for isolating and quantifying intermediate and B-very low density lipoprotein cholesterol* Clin. Chem. 37: 1913-1916,
- Zago V, Lucero D, Macri EV, Cacciagiú L, Gamba CA, Miksztowicz V, Berg G, Wikinski R, Friedman S, Schreier L. (2010) *Circulating Very-Low-Density Lipoprotein Characteristics Resulting from Fatty Liver in an Insulin Resistance Rat Model.* Ann Nutr Metab., 56: 198- 206.