

ALTERACIONES DETECTABLES EN LA CONCENTRACIÓN DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS DE PERROS CON HEPATOPATÍAS

Autor: R. Barrera, M. C. Mañé, R. Cordero, S. Andrés, M. Benito, C. Zaragoza, J. Sánchez y A. Jiménez.

Dirección: Departamento de Medicina y Sanidad Animal. Universidad de Extremadura. Avda. de la Universidad, s/n. 10071 Cáceres (España).

Palabras clave: Perro. Lípidos. Hepatopatía.

RESUMEN

Se realiza un estudio sobre los niveles plasmáticos de los principales lípidos en perros con algún grado de disfunción hepática. Se analiza la sangre de varios grupos de animales: grupo A (control), formado por 20 perros sanos; grupo B (problema), constituido por 61 perros con una concentración plasmática de ALT > 80 UI/l. Los animales en los que se diagnosticó la causa responsable de la hepatopatía (41) se dividieron en: B1 (origen infeccioso), B2 (secundaria a insuficiencia cardíaca derecha), B3 (traumática), B4 (tóxica), B5 (inducida por corticoides), B6 (neoplásica) y B7 (neoplasias no hepáticas). Se observa hipertrigliceridemia en todos los grupos problema, con diferencias estadísticamente significativas en B, B1, B2 y B5. Parece obedecer al desarrollo de hepatitis, colestasis y disminución de la actividad de la LPL secundada a corticoides. También aumentan los fosfolípidos (excepto en el grupo B3) con diferencias estadísticamente significativas en los grupos B y B4, en los que influye la colestasis. Excepto en los grupos B3, B6 y B7, aumenta la concentración de colesterol, debido a hepatitis aguda, colestasis y/o estimulación de la lipólisis periférica por glucocorticoides.

SUMMARY

A study was made about the levels in plasma of the main lipids in dogs with some liver disorders. Blood samples from some groups of animals: group A (control) and group B (unknown) were tested. Group A was formed by 20 healthy dogs and in group B were included 61 dogs with plasma ALT activities higher than 80 IU/l. The animals with a diagnosis of the cause responsible for the liver condition (41) were divided in: B1 (infectious disease), B2 (secondary to right heart failure), B3 (secondary to trauma), B4 (toxic), B5 (induced by corticosteroids), B6 (tumoral) and B7 (not hepatic neoplasias). Hypertriglyceridemia was observed in all the unknown groups, with statistically significant differences in B, B1, B2 and B5. It seems to be caused by the development of hepatitis, colestasis and diminished LPL activity secondary to corticosteroids. Phospholipids also increased (except for group B3), with statistically significant differences in groups B and B4, due to the influence of colestasis. Except for groups B3, B6 and B7, cholesterol concentration increased, caused by acute hepatitis, colestasis and/or stimulation of peripheral lipolysis by glucocorticosteroids.

INTRODUCCIÓN

Los triglicéridos, los fosfolípidos y el colesterol, así como sus ésteres, constituyen la mayor parte de los lípidos del plasma. Como se trata de sustancias insolubles en agua, son transportados en la circulación sanguínea en forma de complejos lipoproteicos.

Debido a sus características metabólicas, una enfermedad funcional del hígado puede alterar el equilibrio entre el movimiento normal de los lípidos y su distribución en el interior de las lipoproteínas (1). Así, se ha demostrado que la esterificación del colesterol disminuye en perros con problemas hepáticos (2), sobre todo en casos de hepatitis agudas, seguido por orden decreciente de obstrucción del conducto biliar, cirrosis y tumores hepáticos (3). En casos de obstrucción experimental del conducto biliar se ha observado un aumento en la concentración de colesterol total y de triglicéridos (4-7). Los fosfolípidos del plasma aumentan en estos animales hasta el doble de su concentración normal para retornar, posteriormente, hasta el 50% de la misma. Los triglicéridos también se elevan transitoriamente para retornar a valores normales (8).

Sin embargo, existen problemas hepáticos asociados a niveles de lípidos anormalmente bajos en plasma. En este sentido, la concentración de colesterol total y de triglicéridos disminuye en animales con *shunt* porto-cava (9-12). La hipocolesterolemia en animales con anomalías del sistema vascular portosistémico o cirrosis se asocia con un marcado incremento de la concentración de ácidos biliares, además de una insuficiencia hepática (1, 3, 7). Se ha encontrado también esta alteración en casos de hepatopatía asociada con anti-convulsivantes (10, 12), y en la tercera parte de perros con fibrosis hepática idiopática (11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 81 perros de diferentes razas, procedentes de la Consulta Pública de Patología Médica del HCV de la UEX, distribuidos de la siguiente forma:

– Grupo A (control): constituido por 20 animales sanos (12 machos y ocho hembras), de edades comprendidas entre uno y cuatro años.

– Grupo B (problema): formado por 61 animales (38 machos y 23 hembras), de edades comprendidas entre cuatro meses y dieciséis años. Todos ellos presentaban hepatopatías de diferentes causas, aunque en 20 animales no pudieron identificarse las mismas. Los 41 animales restantes se dividieron, a su vez, en los siguientes grupos: B1, hepatopatías por enfermedades infecciosas (19 perros); B2, hígado de estasis secundado a insuficiencia cardíaca derecha (seis perros); B3, hepatopatías traumáticas (tres perros); B4, hepatopatías tóxicas (tres perros); B5, hepatopatías secundarias a la administración de corticoides (tres perros); B6, neoplasias hepáticas (dos perros); B7, neoplasias no hepáticas (cinco perros).

Se procedió a la extracción de sangre, tras someter a los animales a un ayuno de dieta sólida de doce horas, mediante punción de la vena cefálica y utilizando EDTA tripotásico como anticoagulante. En ella se realizó: hematología (analyzer hematológico «Sysmex F-800»), concentración plasmática de ALT y bilirrubina total (analyzer de química seca «Seralyzer III»), proteínas totales (método de Biuret), albúmina (método del Verde de Bromocresol), triglicéridos («Triglicérides enzymatique PAP 150», Lab. BioMérieux), fosfolípidos («Phospholipides enzymatique PAP 150», Lab. BioMérieux), colesterol («Cholesterol enzymatique PAP 100», Lab. BioMérieux), LDL-colesterol (LDL Cholesterol/Phospholipides», Lab.

BioMérieux) y HDL-colesterol («Quantolip HDL: HDL- 1/HDL-2», Lab. Immuno).

Se calculó la media y su error estándar para cada variable y se procedió a realizar una «t» de Student para comprobar si existen diferencias significativas entre los grupos problemas y el grupo control.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la hematología fueron acordes con los diferentes procesos patológicos estudiados. En cuanto a los valores plasmáticos de ALT se encuentran reflejados en la Tabla I. El valor medio más elevado aparece en los perros con enfermedad hepática inducida por corticoides (grupo B5). Los valores individuales más altos aparecieron en un perro con leptospirosis (1.726 UI/l) y en otro tratado con corticoides (1.199 UI/l) por padecer un lupus eritematoso discoide. Se obtuvieron diferencias significativas con respecto al control en todos los grupos, distribuidas del siguiente modo: $p < 0,001$ en los grupos B2, B3, B4, B5 y B7, $p < 0,01$ en el grupo B y $p < 0,05$ en los grupos B1 y B6. Por lo que respecta a la concentración de bilirrubina total plasmática (Tabla I) el valor más alto

observado corresponde al grupo B3 (6,42 \pm 6,02 mg/dl), en el que la hepatopatía era consecuencia de traumatismo. En el estudio estadístico realizado se observan diferencias estadísticamente significativas en los grupos B3, B4, B5 y B6 ($p < 0,01$) y en los grupos B2 y B7 ($p < 0,05$). No se observaron valores anormales para las proteínas totales ni para la albúmina en ninguno de los grupos analizados.

Los valores medios obtenidos para los lípidos plasmáticos, junto con sus errores estándares a la media, se encuentran reflejados en las Tablas II y III.

DISCUSIÓN

El aumento de ALT es consecuencia directa del daño hepatocelular, debido al contenido relativamente alto de esta enzima en el citosol de los hepatocitos. Su vida media es de 1-2 días, por lo que un aumento de dicha enzima durante más de 4-5 días indica un proceso hepatocelular activo (13). Por esta razón se ha utilizado este parámetro como principal punto de referencia laboratorial en la elección de los animales estudiados. Aparece considerablemente elevado en todos los grupos estudiados (Tabla I), que además presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto al control (grupo A).

Al igual que ocurre con la ALT, todos los grupos analizados presentan un valor medio para la concentración de bilirrubina total superior al control (Tabla I), con diferencias estadísticamente significativas respecto a este último en todos ellos excepto en el B1. El aumento de este parámetro, según la enfermedad de que se trate, se debe fundamentalmente a uno o a varios de los siguientes procesos: destrucción acelerada de eritrocitos, enfermedad hepatobiliar primaria y/u obstrucción intrahepática o extrahepática (14).

Tabla I.—Media y error estándar a la media (con su nivel de significación) de la concentración plasmática de ALT y bilirrubina total en los diferentes grupos estudiados (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Grupo	ALT	Bil. total
A	28,50 \pm 2,86	0,41 \pm 0,01
B	186,96 \pm 33,05**	1,02 \pm 0,36
B1	236,99 \pm 38,14*	1,14 \pm 0,66
B2	130,67 \pm 19,40***	0,50 \pm 0,07*
B3	154,46 \pm 53,62***	6,42 \pm 6,02**
B4	251,66 \pm 94,83***	0,50 \pm 0,05**
B5	502,00 \pm 348,50***	0,53 \pm 0,09**
B6	193,27 \pm 54,92*	0,49 \pm 0,02**
B7	117,20 \pm 11,20***	0,64 \pm 0,19*

Tabla II.—Media y error estándar a la media, con su nivel de significación, de la concentración plasmática de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol en los diferentes grupos estudiados (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Grupo	Triglicéridos	Fosfolípidos	Colesterol
A.....	73,87 ± 7,40	330,92 ± 18,11	148,79 ± 6,22
B.....	104,51 ± 45,84**	413,26 ± 22,37**	176,11 ± 9,41**
B1.....	113,64 ± 8,67**	411,23 ± 42,10	204,15 ± 18,22
B2.....	122,91 ± 30,76**	440,24 ± 95,56	179,06 ± 27,01
B3.....	115,10 ± 38,46	285,32 ± 34,56	146,52 ± 59,88
B4.....	69,52 ± 14,02	538,91 ± 91,76*	166,96 ± 17,35
B5.....	130,38 ± 30,63*	437,40 ± 98,89	230,46 ± 34,11***
B6.....	81,62 ± 18,04	427,46 ± 64,87	145,82 ± 11,01
B7.....	104,57 ± 29,76	337,42 ± 76,81	113,50 ± 31,83

Tabla III.—Media y error estándar a la media, con su nivel de significación, de la concentración plasmática de LDL-colesterol, HDL-colesterol, HDL-1 colesterol y HDL-2 colesterol (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Grupo	LDL-colest.	HDL-colest.	HDL-1 colest.	HDL-2 colest.
A.....	24,71 ± 3,58	128,94 ± 5,19	62,33 ± 8,25	69,77 ± 8,00
B.....	44,21 ± 4,41*	131,79 ± 8,38	55,52 ± 4,96	78,09 ± 5,39
B1.....	58,94 ± 8,77***	147,52 ± 13,03	52,24 ± 8,24	90,90 ± 6,21*
B2.....	33,79 ± 17,26	144,06 ± 18,69	69,18 ± 10,75	82,25 ± 15,63
B3.....	52,25 ± 10,20*	93,71 ± 51,69	38,26 ± 35,46	69,41 ± 50,75
B4.....	56,89 ± 9,37**	105,15 ± 33,15	45,13 ± 20,61	60,01 ± 13,36
B5.....	60,32 ± 31,63*	172,01 ± 18,27**	65,92 ± 18,53	106,09 ± 3,45
B6.....	59,26 ± 22,26*	96,48 ± 17,39	33,37 ± 5,37	63,11 ± 12,02
B7.....	15,79 ± 6,88	48,45 ± 26,66***	16,96 ± 8,18	36,32 ± 25,39

En cuanto al metabolismo lipídico, es muy complejo. Se han realizado investigaciones básicas al respecto en perros, algunas de ellas con fines aplicativos en medicina humana (1). No obstante, actualmente se conoce poco sobre su valor diagnóstico en casos de hepatopatías caninas. Por ello, las investigaciones en este sentido continúan.

En medicina humana se ha descrito hipertrigliceridemia en casos de hepatitis agudas, crónicas y en colestasis (15). El metabolismo de los triglicéridos está regulado por las actividades de lipoproteín-lipasas extrahepáticas y de determinadas lipasas

hepáticas. Las primeras promueven la hidrólisis de los triglicéridos a quilomicrones y a VLDL. Esta hidrólisis requiere la acción de una lipoproteína producida por el hígado y/o por el intestino. Además, la hidrólisis de los triglicéridos forma restos de quilomicrones que se eliminan por el hígado, donde la lipasa hepática hidroliza los restantes triglicéridos (16, 17, 18, 19, 20). Por otra parte se ha descrito que una ictericia obstructiva puede producir hipertrigliceridemia (4, 6, 21). Se debe a partículas LDL, lo que puede significar la acumulación de lipoproteínas remanentes que se mantienen en circulación a causa del deterioro de la

lipólisis o de la depuración hepática, que se vuelve insuficiente (1). A diferencia de las LDL del hombre, que son las lipoproteínas más importantes en el transporte del colesterol, las de la especie canina poseen incluso más triglicéridos que colesterol (17, 18, 22, 23). Esto podría explicar la hipertrigliceridemia del grupo B1, representado por animales con hepatopatías de origen infeccioso, y por lo tanto con hepatitis, y del B2, en los que existe un hígado de estasis y una colestasis hepática (Tabla II). Sin embargo, no se observa en el grupo B4, que debería desarrollar colestasis como consecuencia del daño hepatocelular producido por los tóxicos (Tabla II). Es posible que en estos animales se produzca un descenso en la síntesis hepática de triglicéridos (principal fuente de los triglicéridos del plasma), reflejo de la incapacidad funcional del hígado (24, 25). En el grupo B5, al igual que en aquellos perros que padecen hiperadrenocorticismos, la hipertrigliceridemia es proporcional a la resistencia periférica a la insulina, que produce una disminución de la actividad de la enzima LPL. La disminución de la actividad de dicha enzima se manifiesta como un aumento en la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos (18). Ninguno de los animales estudiados con neoplasias hepáticas (grupo B6) presentó signos clínicos de insuficiencia hepática, y ya que los resultados de las pruebas hepáticas realizadas en los grupos B6 y B7 (neoplasias no hepáticas) fueron similares, siéndolo también su estado físico (caquexia, depresión, letargia, etc.), la discusión de los resultados obtenidos en el estudio del metabolismo lipídico de ambos grupos se realiza conjuntamente. Autores como Ogilvie *et al.* (26) afirman que estos pacientes tienen una disminución de la actividad de la LPL, enzima responsable de la liberación de triglicéridos a partir de quilomicrones y VLDL, así como de su captación por los adipocitos. Como consecuencia, la concentración de triglicéridos au-

menta en el plasma, aunque no de forma significativa en nuestro estudio (Tabla II).

En cuanto a los fosfolípidos, se ha demostrado que en casos de obstrucción experimental del conducto biliar, su concentración en el plasma asciende rápidamente hasta el doble en los ocho días posteriores a la obstrucción para después, y de forma gradual, retornar a niveles del 50% por encima de la concentración normal (8, 27). La hiperfosfolipidemia observada en el grupo B4 (Tabla II) parece ser consecuencia, pues, de una de las acciones más inmediatas e importantes de los tóxicos en el hígado: la colestasis (moderada en los animales estudiados), debido al grave daño hepatocelular producido, con procesos de necrosis e inflamación (10, 12). Dicho grupo presenta un aumento estadísticamente significativo en la concentración plasmática de bilirrubina (Tabla I). Esto puede influir, además, en el hecho de que no se acompañe de un aumento de los triglicéridos plasmáticos. Mientras que una colestasis rápida y brusca aumenta la concentración de fosfolípidos, en una de desarrollo lento, con acúmulo de partículas LDL en la circulación sanguínea, aumenta la de triglicéridos.

En medicina veterinaria se reconocen casos de hipercolesterolemia secundaria en procesos tales como hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos, diabetes mellitus, síndrome nefrótico e ictericia obstructiva (3, 17-18, 28-32). En el presente trabajo los valores de colesterol total tienen tendencia a aumentar con respecto al grupo control (Tabla II), lo cual puede ser consecuencia de varios mecanismos fisiopatológicos. La hipercolesterolemia del grupo B1 (Tabla II), integrado por animales con enfermedad hepática de origen infeccioso, es difícil de explicar. En medicina humana se ha observado que en procesos víricos se mantienen normales los valores de colesterol (33). Sin embargo, Gascón *et al.* (34), en perros con

moquillo, detectaron un aumento no significativo de la concentración total de colesterol. Estos mismos autores encontraron también un aumento del colesterol en dos perros con leptospirosis. En las enfermedades hepáticas infecciosas se desarrolla una hepatitis que puede ser aguda o crónica, e incluso que puede evolucionar a cirrosis (10), lo que puede elevar el colesterol del plasma. En la leptospirosis se puede producir una hepatopatía caracterizada por un componente obstructivo de vías biliares, aunque no siempre sea lo suficientemente intenso como para provocar las manifestaciones clínicas típicas de una ictericia obstructiva. Esta patología depende fundamentalmente de la gravedad de la necrosis hepática producida (35). Además, durante la obstrucción experimental del conducto biliar se produce un aumento considerable de la concentración del colesterol, lo que a veces se acompaña de un aumento en la de fosfolípidos (8). En este grupo también aumentan los fosfolípidos, aunque no de forma significativa. Parece ser debido, en parte, al reflujo del colesterol desde el sistema biliar obstruido. Sin embargo, la mayor parte de su elevación se debe a un incremento de su síntesis por estímulo, en parte, de la misma, en hígado e intestino (5). Con respecto a la LDL-colesterol se observa un aumento muy significativo ($p < 0,001$) en este grupo con respecto al control (Tabla III). Dicho aumento puede relacionarse con el acúmulo de partículas LDL remanentes en la circulación sanguínea consecuente a la alteración hepática producida por el enlentecimiento biliar. El aumento de esta lipoproteína explicaría también el incremento observado en la concentración de triglicéridos (1).

En el grupo B2 (animales con insuficiencia cardíaca derecha), se produce un aumento no significativo del colesterol (Tabla II), acompañado de un aumento de triglicéridos y fosfolípidos. La elevación del colesterol parece ser consecuencia de un in-

cremento uniforme de las fracciones de colesterol transportadas por las lipoproteínas LDL, HDL, HDL-1 y HDL-2 (Tabla III). Este aumento de los lípidos sanguíneos parece ser debido al hígado de estasis desarrollado en los casos de insuficiencia cardíaca derecha.

Los corticoides (grupo B5), por su parte, también aumentan la concentración de colesterol plasmático (Tabla II), como consecuencia de una estimulación en la lipólisis periférica (17). Para Ortega *et al.* (36), en 1995, el incremento del colesterol se debe al aumento de la fracción HDL, lo que también se puede observar en los animales de este trabajo (Tabla III). Sin embargo, nuestros resultados difieren de los de Barrie *et al.* (30), que no encuentran aumentos significativos en la concentración de HDL de perros con hiperadrenocorticismos. El aumento observado se debe, además, al aumento de la subfracción HDL-2 (Tabla III), principal lipoproteína transportadora del colesterol en el perro. Sí coincidimos con estos autores en el aumento observado en la LDL (Tabla III), lo que se atribuye al antagonismo de los glucocorticoides con la insulina. Además, la administración de esteroides sintéticos produce una alteración de la composición de los ácidos biliares al provocar una reducción en el rango de excreción de éstos (37). El incremento en el nivel de esteroides hepáticos produce una baja regulación de los receptores hepáticos de la LDL y un incremento en la concentración de LDL circulante (30).

Ogilvie *et al.* (26) demostraron en perros con linfoma que la disminución de actividad de la LPL es responsable, de una forma indirecta, de la reducción de la transferencia de colesterol a las HDL. En el grupo 87 se observa un descenso muy significativo ($p < 0,001$) en la concentración plasmática de HDL-colesterol, y no significativo en el B6 (Tabla III). Este descenso se manifiesta como una disminución en la concentración

total de colesterol en el grupo B7, mientras que en el B6 se mantiene (Tabla II). Se ha descrito en animales con neoplasias (26) una disminución de la concentración plasmática de LDL-colesterol, tal y como se observa en el grupo B7 (Tabla III). Sin embargo, en el B6 se observa un aumento de la concentración de este parámetro (Tabla III). Al estar constituido sólo por dos animales no se puede confirmar hipótesis alguna. No obstante, dicho aumento podría deberse a una alteración hepática suficientemente intensa como para retrasar el metabolismo de las partículas LDL-colesterol, ya que en este grupo la neoplasia se localiza en el propio hígado.

Los animales traumatizados (grupo B3) no presentan variaciones en los niveles de colesterol (Tabla II), lo que coincide con lo aportado por Van Vleet y Alberts (8) que afirman que, cuando existe una lesión grave y difusa de los hepatocitos, los niveles de colesterol se mantienen o incluso pueden descender por debajo de lo normal. Sin embargo, estos animales sí parecen tener alterado su transporte, con un aumento en la LDL y una disminución en la HDL a base de la subfracción HDL-1 (Tabla III). El aumento de LDL-colesterol se atribuye, como en el caso del grupo 131, al acúmulo de LDL en la circulación sanguínea, consecuente a la lesión hepática (1). Al sintetizarse menos cantidad de colesterol disminuye la cantidad de lipoproteínas de alta densidad. Igual mecanismo fisiopatológico parece existir en el grupo de perros intoxicados (grupo B4). El leve aumento observado de colesterol (Tabla II) parece deberse al mayor tiempo transcurrido desde el comienzo de la lesión hepática y al aumento de la fracción transportada por la LDL (Tabla III), más importante que en el grupo B3.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) CENTER, S.A. (1989): Laboratory diagnosis of liver disease. En: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. Ettinger, S.J. (ed.), pp. 1431-1473. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (2) CORNELIUS, C.E. (1980): Liver function. En: Clinical biochemistry of domestic animals. Kaneko, J.J. (ed.), pp. 201-250. Academic Press, New York.
- (3) CENTER, S.A. (1996): Diagnostic procedures for evaluation of hepatic disease. En: Strombeck's small animal gastroenterology. Guilford, W.G., Center, S.A., Strombeck, DR., Williams, D.A, y Meyer, D.J. (eds.), pp. 130-188. Saunders Company, Philadelphia.
- (4) QUARFORDT, S.H.; OELSCHLAEGER, H.; KRIGBAUM, W.R.; JAKOI, L.; DAVIS, R. (1973): Effect of biliary obstruction on canine plasma and biliary lipids. *Lipids* 8: 522-530.
- (5) McINTYRE, N.; HARRY, D.S.; PEARSON, A.J.G. (1975): Progress report: the hypercholesterolemia of obstructive jaundice. *Gul.* 16: 379-391.
- (6) AGORASTOS, J.; FOX, C.; HARRY, D.S.; McINTYRE, N. (1978): Lecithin-cholesterol acyl-transferase and the lipoprotein abnormalities of obstructive jaundice. *Clin. Sci. Mol. Med.* 54: 369-379.
- (7) NELSON, R.W.; COUTO, C.G.; BUNCH, S.E.; GRAVER, G.R.; HAWKINS, E.C.; JOHNSON, C.A. (1995): Pilares de medicina interna en animales pequeños. Inter-Médica, Buenos Aires.
- (8) VAN VLEET, J.F.; ALBERTS, J.O. (1968): Evaluation of liver function tests and livers biopsy in experimental carbon tetrachloride intoxication and extrahepatic bile duct obstruction in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 29: 2119-2131.
- (9) COYLE, J.J.; SCHWARTZ, M.Z.; MARUBBIO, A.T.; VARCO, R.L.; BUCHWALD, H. (1976): The effect of portocaval shunt on plasma lipids and tissue cholesterol synthesis in the dog. *Surg.* 80: 54-60.
- (10) HARDY, R.M. (1989): Diseases of the liver and their treatment. En: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. Ettinger, S.J. (ed.), pp. 1431-1473. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (11) RUTGERS, H.C.; HAY WOOD, S.; KELLY, D.F. (1993): Idiopathic hepatic fibrosis in 15 dogs. *Vet. Rec.* 133: 115-118.
- (12) JOHNSON, S.E. (1995): Diseases of the liver. En: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. Ettinger, S.J. y Feldman, E.G. (eds.), pp. 1313-1455. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (13) WILLARD, M.D. (1989): Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic disorders. En: Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. Willard,

- M.D., Tvedten, H. y Turnwald, M.D. (eds.), pp. 189-228. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (14) MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. (1992): Veterinary laboratory medicine. Interpretation and diagnosis. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (15) MULLER, P.; FELLIN, R. (1974): Hipertriglyceridaemia secondary to liver disease. *Europ. J. Clin. Invest.* 4: 419-428.
- (16) ZERBE, C.A. (1986): Canine hyperlipemias. En: Current veterinary therapy IX. Kirk, R.W. (ed.), pp. 1045-1053, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (17) DeBOWES, L.J. (1987): Lipid metabolism and hyperlipoproteinemia in dogs. *Comp. Small An.* 9: 727-732.
- (18) JOHNSON, R.K. (1989): Canine hyperlipidemia. En: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. Ettinger, S.J. (ed.), pp. 203-207. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (19) CLARENBURO, R. (1991): Physiological chemistry of domestic animals. Mosby Year book, St. Louis.
- (20) WATSON, T.D.G.; BARRIE, J. (1993): Lipoprotein metabolism and hyperlipidaemia in the dog and cat. A review. *J. Small An. Pract.* 34: 479-487.
- (21) SIMON, J.G.; SCHEIG, R. (1970): Serum cholesterol esterification in liver disease: importance of lecithin-cholesterol acyltransferase. *New Engl. J. Med.* 283: 841-849.
- (22) MAHLEY, R.W.; WEISORABER, K.H. (1974): Canine lipoproteins and atherosclerosis. I Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs. *Cir. Res.* 35: 713-721.
- (23) ROGERS, W.A.; DONOVAN, E.F.; KOCIBA, G.J. (1990): Lipids and lipoproteins in normal dogs and dogs with secondary hyperlipoproteinemia. *J.A.V.M.A.* 166: 1092-1099.
- (24) FREDRICKSON, D.S.; LEVY, R.I.; LEES, R.S. (1967): Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Engl. J. Med.* 276: 34-44.
- (25) FORD, R.B. (1977): Clinical application of serum lipid profiles in the dog. *Gaines Vet. Symp.* 27: 12-16.
- (26) OGILVIE, O.K.; FORD, R.B.; VAIL, D.M.; WALTERS, L.M.; SALMAN, M.D.; BABINEAU, C.; FETTMAN, M.J. (1994): Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma. *J. Vet. Int. Med.* 9: 182-186.
- (27) FRIEDMAN, M.; BYERS, S.O. (1955): Observations concerning the production and excretion of cholesterol in mammals. XVI. The relationship of the liver to the content and control of plasma cholesterol ester. *J. Clin. Invest.* 34: 1369-1374.
- (28) McCULLAGH, K.G. (1978): Plasma lipoproteins in animal health and disease. *Vet. An.* 18: 41-50.
- (29) REBAR, A.H.; BOON, G.D. (1983): A case-oriented approach to small animal biochemical profiling. Ralston Purina Co., St. Louis.
- (30) BARRIE, J.; WATSON, T.D.G.; STEAR, M.J.; NASH, A.S. (1993): Plasma cholesterol and lipoprotein concentrations in the dog: the effect of age, breed, gender and endocrine disease. *J. Small An. Pract.* 34: 507-512.
- (31) FORD, R.B. (1993): Idiopathic hyperchylomicronaemia in miniature Schnauzers. *J. Small An. Pract.* 34: 488-492.
- (32) BARRIE, J.; WATSON, T.D.G. (1995): Hyperlipidemia. En: Current veterinary therapy, Small animal practice XII. Kirk, R.W. (ed.), pp. 430-434. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (33) PAPADOPOULOS, N.M.; CHARLES, M.A. (1970): Serum lipoprotein patterns in liver disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 134: 797-799.
- (34) GASCÓN, M.; MARCA, M.C.; NEBOT, M.E.; EL BUSTO, S.I. (1988): Hiperlipemias en perros: su incidencia y relación con cardiomiopatías isquémicas, función hepática y renal. II Estudio del perfil lipídico en perros con procesos infecciosos y parasitarios. *Med. Vet.* 5: 589-593.
- (35) GREENE, C.E.; SHOTTS, E.B. (1990): Leptospirosis. En: Infections diseases of the dog and cat. Greene, C.E. (ed.), pp. 498-507. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- (36) ORTEGA, T.; FELDMAN, E.; NELSON, R.; NEAL, L. (1995): Evaluation of fasting serum profiles in dogs with Cushing's syndrome. *J. Vet. Int. Med.* 9: 182-186.
- (37) BERCK, P.D.; JAVITT, N.B. (1978): Hyperbilirubinemia and cholestasis. *Am. J. Med.* 72: 743-747.