

CITOQUINAS Y MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN EL PROCESO ATERTROMBÓTICO.

CYTOKINES AND MOLECULES OF ADHESION IN ATHEROTHROMBOTIC PROCESS

Autores:

Lic. Catherina Capote Guitian.

Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica. Profesora Asistente. e-mail: catherina@infomed.sld.cu

Dra. Yunaisy Moya Bisset.

Especialista de primer grado en MGI y Bioquímica Clínica. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. e-mail: yunaisy74@infomed.sld.cu

Dra. Loengrhy Yomaris Infante Arceo.

Especialista de primer grado en MGI y Bioquímica Clínica. Profesora Asistente. e-mail: linfantes@fcmec.sld.cu

Dra. Elena Luz González Reyes.

Especialista de primer grado en Laboratorio Clínico. e-mail: normar@enet.cu

RESUMEN

La enfermedad aterotrombótica es una enfermedad difusa que empieza en la niñez y progresa de una manera asintomática durante la vida adulta, está caracterizada por el engrosamiento y endurecimiento de la pared de las arterias debido a la acumulación en el espacio subendotelial de material lipídico, tejido fibroso, depósitos de calcio y otros productos sanguíneos. Se plantean diferentes teorías que intervienen en su origen y desarrollo, dentro de las más aceptadas están las teorías trombogénica y la lipídica, que influyen en la evolución de la disfunción endotelial, y es uno de los fundamentos en la evolución del proceso inflamatorio, al aumentar la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas, que inducen el reclutamiento de monocitos y linfocitos en el espacio subendotelial. El propósito de este artículo es describir la participación de las moléculas de adhesión y citoquinas en la iniciación y el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica, el papel del trombo y la trombosis en la progresión de la enfermedad aterotrombótica.

Palabras Claves: Aterosclerosis; disfunción endotelial; moléculas de adhesión; citoquinas; aterotrombosis.

ABSTRACT

Atherothrombotic disease is a diffuse disease that begins in childhood and progresses from an asymptomatic during adulthood; it is characterized by thickening and hardening of the wall of the arteries due to accumulation in the subendothelial space of lipid material, fabric fibrous deposits of calcium and other blood products. different theories involved in its origin and development within the most accepted are the thrombogenic theories and lipid, which influence the development of endothelial dysfunction, and is one of the fundamentals in the evolution of the inflammatory process arise, increasing expression of adhesion molecules and cytokines, that induce the recruitment of monocytes and lymphocytes in the subendothelial space. The purpose of this article is to describe the involvement of adhesion molecules and cytokines in the initiation and development of atherosclerotic disease, the role of thrombus and thrombosis in the progression of atherothrombotic disease.

Key words: Atherosclerosis; endothelial dysfunction; adhesion molecules; cytokines; atherothrombosis.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterotrombótica es una enfermedad difusa que empieza en la niñez y progresa de una manera asintomática durante la vida adulta; es a partir de la tercera o cuarta década cuando empieza a manifestarse clínicamente.^{1,2}

Entre las diferentes teorías postuladas sobre el origen y el desarrollo de la arteriosclerosis, las que han recibido una mayor aceptación son las teorías trombogénica y la lipídica. Podemos englobar estas dos teorías en una teoría multifactorial que apunta a un proceso crítico y común como es la disfunción endotelial. La disfunción endotelial favorece el desarrollo del proceso inflamatorio al aumentar la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas, que inducen el reclutamiento de monocitos y linfocitos en el espacio subendotelial.^{1, 2, 3, 4}

Esta revisión tiene como objetivo describir la participación de las moléculas de adhesión y citoquinas en la iniciación y el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica, así como el papel del trombo y la trombosis en la progresión de la enfermedad aterotrombótica.

2. MÉTODO

Se consultaron bibliografías actualizadas sobre el tema en las distintas bases de datos de INFOMED (Lilacs, Pubmed, Ebsco, entre otras).

3. DESARROLLO

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión celular son glicoproteínas que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células, median la adhesión célula-célula o célula-matriz extracelular. Por ser receptores fluctúan entre estados de alta y baja afinidad con sus respectivos ligandos, con especificidad característica para cada molécula de adhesión. Todas las moléculas estructuralmente tienen un dominio extracelular, uno transmembrana, y uno intracelular.^{5, 6, 7}

Al unirse a su ligando o receptor específico, producen un cambio conformacional en el dominio extracelular que afecta la función de las células, produciendo cambios intracelulares en el citoesqueleto o en su composición química. Esto puede ocurrir como una respuesta fisiológica o una respuesta patológica.^{7, 8}

Comprenden cuatro grandes familias: Receptores de la familia de integrinas. Receptores de la superfamilia de inmunoglobulinas. Receptores de la familia de las selectinas. Receptores de la familia de las cadherinas. Algunos autores consideran que son seis familias e incluyen a los receptores del ácido hialurónico o isoformas de CD44 y a los receptores de la proteína tirosinfosfatasa.^{7, 8}

Familia de las integrinas^{7, 8}

Familia heterodimérica de glicoproteínas, con un rol importante en varios procesos biológicos como agregación plaquetaria, inflamación, función inmune, reparación de tejidos, metástasis celular y migración de tejidos durante la embriogénesis. Además intervienen en patologías como cáncer, trombosis y enfermedades inflamatorias^{7, 8}. Estructuralmente poseen dos subunidades no covalentes denominadas alfa y beta, habiéndose identificado por lo menos 20 subunidades alfa (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, L, M, X, V, IIb y E) y 8 subunidades beta diferentes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8).

Se unen a una amplia variedad de proteínas de la matriz extracelular denominadas ligandos, siendo los más importantes, fibronectina, fibrinógeno, laminina, trombospondina, vitronectina y factor de von Willebrand, también se unen a miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas como ICAM y VCAM. La mayoría se unen a más de un ligando y exhiben diferentes especificidades, dependiendo del tipo de célula en la cual son expresadas.^{9, 10}

Una característica distintiva de las moléculas integrinas es la capacidad de modular rápida y reversiblemente su adhesividad. Función mediada por 2 mecanismos principales que pueden ser influenciados por diferentes estímulos: los cambios en la conformación de los $\alpha\beta$ heterodímeros, lo cual provoca un incremento en la afinidad por los ligandos; y los cambios de la localización celular de las integrinas, permitiendo la modulación de su fuerza de interacción y de su afinidad^{9, 10}

Superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF) ^{10,11}

Denominadas así, por poseer una estructura similar a las inmunoglobulinas, están compuestas de 70 a 110 aminoácidos, organizados en dos hojas paralelas plegadas beta estabilizadas por puentes disulfuro. Las moléculas de la IgSF tienen en común la estructura proteica terciaria y diferencias considerables en su estructura primaria. Tienen particular importancia durante el desarrollo de la respuesta inmune y en el desarrollo del sistema nervioso central.

Estas moléculas de adhesión pueden estar mediadas por un mecanismo homofílico, o sea ser su propio ligando, como es el caso de PECAM-1 o ligarse por unión heterofílica a una molécula de adhesión diferente, la que puede ser una integrina o una IgSF distinta^{11,12}. Esta familia comprende receptores para diversas células, siendo los más conocidos las moléculas de clase I y II del sistema mayor de histocompatibilidad y sus contrarreceptores CD4, CD8, además CD19, CD28, CD48, LFA-2 también conocido como CD2. ¹¹

Familia de las selectinas ¹²

Son moléculas de adhesión que facilitan el contacto inicial en las interacciones del leucocito con el endotelio en la cascada de la adhesión. Posee sólo tres miembros: L-selectina, E-selectina, y P-selectina. Las selectinas son glicoproteínas, constituidas por cadenas polipeptídicas transmembrana simples, poseen tres dominios: el N-terminal homólogo a las lectinas dependientes de calcio, un dominio encontrado en el factor de crecimiento epidérmico (EGF); y proteínas reguladas por complemento (CRP). ^{7,12}

L-selectina se expresa en leucocitos y media la adhesión de neutrófilos, monocitos y algunas células T memoria (CD4+) al endotelio vascular, regula eventos inflamatorios, e inmunológicos en la pared vascular, después de la activación leucocitaria se desprende de la membrana celular. La activación del endotelio por lipopolisacáridos (LPS) y por citoquinas como IL-1b y TNF-a, incrementan rápida y transitoriamente el nivel de esta selectina. Sus ligandos son CD34, MAdCAM-1 y GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule type), esta última una glicoproteína poco conocida que se encuentra en ganglios linfáticos periféricos. ¹¹

E-selectina se expresa en sitios de inflamación aguda con infiltrado de neutrófilos, en el endotelio vascular activando a Mac-1 por un mecanismo desconocido, además juega un papel en la metástasis tumoral. Se incrementa transitoriamente por estímulo con IL-1b, TNF-a y LPS al igual que L-selectina. Sus ligandos son oligosacáridos sialitados o sulfatados relacionados con los antígenos Lewis a y Lewis x. ^{7,12}

P-selectina se sintetiza en células endoteliales y plaquetas mediando la adhesión de neutrófilos y monocitos a estas células, en las plaquetas se almacena en los gránulos alfa y en las células endoteliales en los gránulos de Weibel-Palade. Desde estos lugares se traslada a la superficie celular por estímulo de mediadores inflamatorios como trombina, histamina y leucotrieno C4. Por último su síntesis es estimulada por TNF-alfa. Las P-selectinas reconocen como ligandos a Sialil LewisX y una mucina denominada PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1) que se expresa en neutrófilos. ^{7,12}

Familia de las cadherinas ⁶

Son glicoproteínas calcio dependientes identificadas en mamíferos, aves y anfibios, tienen una amplia distribución, incluso en el SNC y se expresan durante el desarrollo y en órganos adultos. Pueden actuar como receptor y ligando, son responsables de una adhesión célula-célula selectiva o participan durante la migración celular para la diferenciación de tejidos. También juegan un papel fundamental en mantener la integridad de las estructuras multicelulares. ⁶

Las cadherinas establecen puentes moleculares entre las células adyacentes formando estructuras tipo "zipper" o cierre en las regiones de la membrana donde las células hacen contacto. Están constituidas por polipéptidos que muestran un alto grado de homología en su estructura (43-58%). ⁶

Citoquinas¹³

Las citoquinas son un conjunto de proteínas de pequeño peso molecular sintetizadas por multitud de células especialmente las células del sistema inmune. Su función inmunorreguladora es clave en la respuesta inmune, en la inflamación y en la hematopoyesis de distintos tipos celulares.^{7, 13,14}

Desde un punto de vista funcional existen cinco familias principales de citoquinas: La familia de las citoquinas inflamatorias. La familia de las citoquinas hematopoyéticas. La familia de las citoquinas producidas por linfocitos Th1. La familia de las citoquinas producidas por linfocitos Th2. La familia de las quimioquinas, con efecto quimiotáctico.^{13, 14}

También se pueden agrupar por familias según su estructura tridimensional: Familia de estructura de tipo hematopoyetina. Familia de los interferones. Superfamilia de las inmunoglobulinas. Familia de estructura tipo TNF (factor de necrosis tumoral). Las citoquinas pueden actuar local (efecto autocrino y paracrino) o sistémicamente (efecto endocrino)^{13,14}.

Papel de las citoquinas y moléculas de adhesión en la génesis y desarrollo de las lesiones aterotrombóticas.

Génesis de lesiones ateroscleróticas¹⁵⁻¹⁶: las zonas de *shear rate* bajo el árbol vascular son más propensas a desarrollar lesiones arterioscleróticas. Estas zonas, presentan una permeabilidad incrementada a las proteínas y células plasmáticas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las que van a desarrollar un papel más importante en el proceso aterogénico, su acumulación en el espacio subendotelial es una consecuencia de la interacción entre la apoproteína B y los glucosaminoglicanos de la pared arterial.

Estas LDL son modificadas en el espacio subendotelial mediante oxidación a través de los radicales libres, una vez "modificadas" inician una reacción inflamatoria facilitando el reclutamiento e internalización del sistema monocito/linfocito^{17,18}. Esto llevó a postular que la enfermedad arteriosclerótica podría ser considerada como un proceso crónico inflamatorio. El acúmulo de LDL mínimamente oxidada, estimula las células endoteliales subyacentes para que produzcan múltiples factores proinflamatorios. Luego se activa el factor NFκB (factor nuclear de transcripción), con producción de moléculas de adhesión y quimiocinas que atraerán a los monocitos circulantes dentro del vaso.^{19, 20,21}

El primer paso de la adhesión, el rodamiento de leucocitos a lo largo de la superficie endotelial es mediado por selectinas (E y P). Estas proteínas se unen a los ligandos de la superficie de los leucocitos y estimulan la marginación de los monocitos circulantes desde el centro del torrente sanguíneo hacia la superficie endotelial donde se van a adherir, proceso que recibe el nombre de *homing*.^{18,19}

Por otra parte, las LDL mínimamente oxidadas al activar el factor nuclear de transcripción κB, estimulan la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). La lisofosfatidilcolina que se halla en las LDL muy oxidadas puede inducir la expresión de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y de la selectina-E que se exponen en el endotelio, facilitando la internalización de los monocitos-linfocitos adheridos en la pared vascular.⁷

Estudios de aterosclerosis experimental en modelos de ratones transgénicos deficientes en estas proteínas adhesivas: P y E-selectinas, ICAM o MCP-1 ha demostrado una cierta protección frente al desarrollo de arteriosclerosis experimental en estos ratones. La relevancia clínica de estas proteínas se ha puesto de manifiesto en varios estudios, incluyendo el PHS, que han asociado los valores elevados de estas proteínas con una incidencia mayor de episodios cardiovasculares isquémicos.¹⁷

Los macrófagos y linfocitos activados liberan enzimas hidrolíticas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que van a producir el engrosamiento de la lesión vascular. El engrosamiento de la pared se verá acelerado por la síntesis incrementada de componentes de la matriz extracelular. La acumulación intracelular de material lipídico llega a un nivel en que el

efecto citotóxico sobrepasa la capacidad de almacenamiento, produciendo la muerte celular, zonas de necrosis celular y depósitos lipídicos extracelulares característicos de lesiones más avanzadas.^{18, 19,20}

Los monocitos/macrófagos de la pared se transforman en macrófagos espumosos al incrementar su contenido lipídico al fagocitar las LDL oxidadas acumuladas en la pared arterial. Estos macrófagos espumosos son el componente celular más importante de las estrías grasas. Las células espumosas liberan agentes quimiotácticos que van a activar las células musculares lisas de la capa media. Estas células musculares lisas activadas emigran hacia la íntima, atravesando la lámina elástica interna, sufriendo un cambio en su fenotipo. Estas células, que en la media, bajo su fenotipo "constrictor", eran responsables de la vasoactividad arterial, al atravesar la media se transforman en "sintéticas" y son las responsables de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (colágenos, elastina, etc.) que van a fomentar el engrosamiento de la capa intimal reduciendo el lumen arterial.^{17, 18,19}

El proceso de internalización celular del material lipídico tiene lugar a través de dos mecanismos, uno de ellos es mediado por el receptor clásico de las LDL descrito por Goldstein et al. Este mecanismo es regulable por los valores de colesterol intracelular. El otro mecanismo no es regulable y es mediado por los receptores *scavengers* (SR-A y CD-36).^{18,19} El factor NFκB también incrementa la síntesis y la liberación de las citocinas IL-1, IL-2 y IL-6, que a su vez activan las células inflamatorias perpetuando el proceso de acumulación celular en el espacio subendotelial.¹⁸

Fenómeno trombótico¹⁹⁻²¹

La apoptosis podría ser considerada como el vínculo de unión entre la inflamación y las complicaciones trombóticas de la enfermedad arteriosclerótica. La presencia de estímulos proinflamatorios (proteína C reactiva, citocinas, etc.) favorecerían la apoptosis de los macrófagos localizados en las lesiones arteriales, incrementando la vulnerabilidad de estas lesiones y liberando su contenido de factor tisular. La rotura de estas lesiones ricas en factor tisular, al entrar en contacto con la sangre circulante, provocaría la formación aguda de un trombo de mayor magnitud y/o más estable, generando con ello un episodio isquémico de mayor gravedad.¹⁹⁻²¹

El fenómeno trombótico se entiende como un fenómeno multicelular donde las interacciones entre plaquetas, neutrófilos y células endoteliales regulan el crecimiento del trombo. El daño del endotelio vascular también activa las vías de la hemostasia y la formación del coágulo para reparar el sitio dañado. Existe una interacción entre las plaquetas y diversas citosinas en la patogenia de la trombosis. La plaqueta adherida a la célula endotelial secreta IL-1, que activa a la célula endotelial, promoviendo la generación de quimiotaxis, adhesión, migración celular, proteólisis y trombosis en el sitio del daño tisular.¹⁹⁻²¹

En el proceso de adhesión de la plaqueta intervienen factores que actúan desde la superficie lesionada o disfuncionante, bien frenando directamente las plaquetas circulantes o haciendo que éstas expresen proteínas frenadoras en su superficie, que comúnmente se engloban dentro del concepto de proteínas de adhesión. Entre estas proteínas frenadoras cabe destacar la familia de las selectinas. La presencia de la P-selectina en la superficie de las plaquetas no sólo va a favorecer la interacción de la plaqueta con la pared vascular, sino también la interacción de estas células con los leucocitos, lo cual induce la liberación por parte de éstos de distintas citocinas como interleucina 1β o interleucina. La expresión de múltiples receptores relacionados con la respuesta inmune innata y adquirida en la membrana de la plaqueta, puede explicar la conexión entre el evento trombótico e inflamatorio propuesto en la génesis de la aterotrombosis.¹⁹⁻²²

Estos receptores son, entre otros, la P-selectina y su ligando (PSGL-1), integrinas como la αIIbβ3 (receptores para colágena, factor von Willebrand, fibronectina y fibrinógeno), moléculas de adhesión como ICAM-2, moléculas de unión como JAM-C, receptores tipo Toll, receptor activado por proteasas (PAR-1, receptor constitutivo para trombina), CD40 y su ligando y receptores de quimiocinas.^{22,23}

Los linfocitos y monocitos son activados por plaquetas a través de los receptores constitutivos PSGL-1 y MAC-1. Durante el proceso de adherencia celular, dichos receptores favorecen la secreción de citocinas, quimiocinas, factor tisular, proteasas y la diferenciación del monocito a macrófago. La interleucina 6 (IL-6) tiene la capacidad de activar células mononucleares, endoteliales o tumorales, originando la sobreexpresión de factor tisular.²⁰

La célula endotelial activada favorece la adhesión, rodamiento y transmigración de linfocitos T o linfocitos T y B; los monocitos, macrófagos y mastocitos, infiltran múltiples tejidos a través de este mecanismo generado en los sitios de inflamación o activación endotelial.²²⁻²⁵ En el sitio inflamado se identifican predominantemente los linfocitos T CD4+, que reconocen autoantígenos, como las LDL oxidadas, a través de su interacción con las células presentadoras de antígeno, iniciando una respuesta inmune adquirida.

Las plaquetas activadas y el propio endotelio activado tienen la capacidad de atraer a los neutrófilos y de modificar la actividad de estos polimorfonucleares. El TXA₂ liberado por las plaquetas activadas incrementa la adhesividad de los neutrófilos y su diapédesis a través del endotelio. El neutrófilo, a su vez, podría favorecer la rotura de la placa de ateroma a través de la liberación de enzimas proteolíticas del tipo de la elastasa y de la colagenasa.²⁴

El neutrófilo activado produce factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que, a su vez, induce disfunción endotelial. A pesar de que no se conoce bien el mecanismo responsable de la disrupción de las placas vasculares, una degradación excesiva y/o una síntesis disminuida de los componentes de la matriz extracelular parece ser la causa principal de la vulnerabilidad de las lesiones arteriales.²⁵⁻²⁶

4. CONCLUSIONES

Las moléculas de adhesión y citoquinas participan directamente en la patogénesis del proceso aterotrombótico. Las LDL estimulan la producción de factores proinflamatorios como las moléculas de adhesión y factores de crecimiento, incluyendo al factor estimulante de colonias de macrófagos, por las células endoteliales subyacentes.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Clin Invest Arterioscl.* [revista en la Internet]. 2002 [citado 2016 Mayo 04]; 14:258-71. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-fisiopatologia-enfermedad-aterotrombotica-coronaria-13037039>.
2. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* [revista en la Internet]. 2000 [citado 2016 Mayo 04]; 149:251-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10729375>.
3. Santos-Gallego CG, Badimon JJ y Ibáñez B. Modelos experimentales de aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol Supl.* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2016 Julio 18];13(E):3-12. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/1-s2.0-S1131358713700876?scrollTo=%23hl0000508>
4. Rosas et al. El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones. *Arch Cardiol Mex* [revista en la Internet] 2010 [citado 2016 Julio 18];80(1):36-40. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=673bb345-b1f4-40cb-be30-3f87d358cbf4%40sessionmgr104&vid=0&hid=115>
5. González-Amaro R, Sánchez- Madrid F. Cell Adhesion molecules: Selectins and integrins. *Crit Rev Immunol.* [revista en la Internet]. 1999 [citado 2016 Mayo 04];19:389-429. Disponible en: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/2ff21abf44b19838,790d468264a19b35,24149f906610126a.html#top>.
6. Macías C. Capítulo 43: Moléculas de adhesión. Suardías Jorge. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
7. Renata Adrielle Lima Vieira et al. Adhesion molecules and chemokines: relation to anthropometric, body composition, biochemical and dietary variables. *NutrHosp.* [revista en la Internet] 2014 [citado 2016 Julio 18];30(2):223-236. Disponible en:

<http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=8fc6fb3b-e87b-49a2-b8d5-2efafa63341c%40sessionmgr107&vid=0&hid=115>

8. Regueiro, J. Inmunología: biología y patología del sistema inmune. Editorial Panamericana. Edición: 4ª. Año 2010. ISBN 978-84-9835-003-6.

9. Pinto J, Zaharia M, Gómez H. Angiogénesis: Desde la biología hasta la terapia blanco dirigida. Carcinosis. [revista en la Internet]. 2015 [citado 2016 Julio 18]; 5(2): 61-70. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=17d8c468-21c9-4ad3-b6fc-7a7485b72cad%40sessionmgr105&vid=0&hid=115>

10. Vivas D, Inga R, Yarlequé A. Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. Rev Peru Med Exp Salud Pública. [revista en la Internet]. 2012[citado 2016 Julio 18]; 29(3):396-401. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=d7d43e3e-26ea-42a8-aa19-aaac7e22de93%40sessionmgr102&vid=0&hid=115>

11. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. Lancet. [revista en la Internet]. 1994 [citado 2016 Mayo 04]; 343: 831-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369492029X>.

12. Claudio-Piedras F, Lanz-Mendoza H. Evolución y filogenia de los linfocitos B. Rev Alerg Méx. [revista en la Internet]. 2016 abr-jun [citado 2016 Julio 18]; 63(2):190-200. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=bcebd018-5da8-4fa1-8dc3-ecc21f46a0e1%40sessionmgr103&vid=0&hid=115>

13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. [revista en la Internet]. 2005 [citado 2016 Mayo 04]; 115:911-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867843>

14. Raucci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. Cytokine. [revista en la Internet]. 2013 Jan [citado 2016 Mayo 04]; 61(1):1-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022179>

15. Lusis AJ: Atherosclerosis. Nature. [revista en la Internet]. 2000 [citado 2016 Mayo 04]; 407:233-241. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826222/>

16. Arce-Torres MA et al. ATEROGENESIS. Revista Salud Pública y Nutrición. [revista en la Internet]. 2008 [citado 2016 Mayo 04]; Volumen 9 No. 4. Disponible en: http://www.respyn.uanl.mx/ix/4/ensayo/ensayo-aterogenesis_ok.htm

17. Badimón JJ, Ibáñez B. Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. Rev Esp Cardiol. [revista en la Internet]. 2010 [citado 2016 Julio 18];63(3):323-33. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0300893210700919>

18. Libby P. Biología vascular de la aterosclerosis. Cardiología preventiva Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978849022911800041X>

19. J.I. León-Pedroza et al. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. Cirugía y Cirujanos. [revista en la Internet] 2015[citado 2016 Julio 18]; 83 (6): 543-551. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=2f5621e3-ef6d-47cc-afae-f82cef27f71c%40sessionmgr120&vid=0&hid=115>

20. Rico-Rosillo MG et al. Nuevo rumbo en macrófagos, inflamación y tejido adiposo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [revista en la Internet] 2012[citado 2016 Julio 18]; 50 (1): 39-45. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=5fbac5de-bd4f-4883-a073-425941163b76%40sessionmgr120&vid=0&hid=115>

21. Contreras-Leal et al. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. Rev Biomed [revista en la Internet] 2011[citado 2016 Julio 18]; 22:103-115. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb112235.pdf>

22. Dai, G. et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and-resistant regions of human vasculature. Proc. Natl Acad. Sci. USA. [revista en la Internet]. 2004 [citado 2016 Mayo 22]; 101, 14871–14876. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/101/41/14871>

23. Mijares ME. Agregación Plaquetaria, Aterosclerosis y Síndromes Cardiovasculares Agudos. INFORMED [revista en la Internet]. 2012 [citado 2016 Julio 18]; Vol. 14, N° 7. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=d1137d49-db6e-461e-8d95-4a0f4f77dd87%40sessionmgr104&vid=0&hid=115>

24. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. Clin Immunol. [revista en la Internet]. 2010 Jan [citado 2016 Mayo 04];134(1):33-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635683>

25. Portilla Eliana C, Muñoz Wilson, Sierra Carlos H. Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis. Rev. Colomb. Cardiol. [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 May 04]; 21(1): 35-43. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332014000100009&lng=en.

26. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. Rev Esp Cardiol. [revista en la Internet]. 2009 [citado 2016 Mayo 04];62(10):1161-78. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/lipoproteinas-plaquetas-aterotrombosis/articulo/13141803/>