

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE VETERINÀRIA

***ESTUDIO DEL EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS  
DEL FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS  
(PAF) EN VARIOS MODELOS DE SHOCK  
EXPERIMENTAL.***

MARTA GIRAL PÉREZ

Memoria presentada por Marta Giral Pérez para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

Este trabajo ha sido dirigido por el Dr. Manuel Merlos Roca, Profesor Asociado de Farmacología adscrito a la Unidad de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Barcelona.

La labor de tutor de la presente memoria ha sido desempeñada por la Dra. Anna Puigdemont Rodríguez, Profesor Titular de Farmacología del Departamento de Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universitat Autònoma de Barcelona.

VºBº  
El Director de la Tesis Doctoral

VºBº  
El Tutor de la Tesis Doctoral

Dr. Manuel Merlos Roca

Dra. Anna Puigdemont Rodríguez

## AGRAÏMENTS

D'entre la molta gent a la qual vull mostrar el meu agraïment, haig de mencionar en primer lloc al Dr. Manuel Merlos, no només per haver-me animat a fer aquesta Tesi i haver-se atrevit a dirigir-la, sinó també (i sobretot) per haver estat mestre i amic durant gairebé set anys.

El meu agraïment és també pels Laboratoris J. Uriach & Cía., S.A., especialment pel Dr. Xavier Forn i pel Dr. Julià Garcia Rafanell, per totes les facilitats que m'han donat en la realització d'aquesta Tesi. Faig extensiu aquests agraïments als meus companys del Departament de Farmacologia (Alberto, Dolors, Fernando, Maria Lluïsa, Lluís i Rosa), pel seu suport i col.laboració i, el que és més important, per les bones estones que passem junts, tant dintre com fora de la feina.

També vull donar les gràcies a tot l'equip d'ajudants del Departament de Farmacologia i Toxicologia (Ana, Àngel, Assumpta, Dori, Eloy, Esther, José Antonio, Paco, Rosa i Tere), no només per la excel.lent feina que fan sinó també perquè tots i cadascun d'ells m'ha ensenyat alguna cosa nova. Tinc un agraïment especial per l'Àlex Moliner, per la seva paciència durant tantes i tantes hores d'experiments compartits i per haver-me fet la feina molt més senzilla.

També vull agrair l'ajut i l'interès de tots els companys de Laboratoris Uriach que d'una manera o altra m'han ajudat en la elaboració d'aquest treball.

Vull donar sincerament les gràcies a la Dra. Anna Puigdemont per haver acceptat fer les tasques de tutoria d'aquesta Tesi (i pel seu ajut en moltes altres coses alienes a aquest càrrec).

No vull oblidar els meus amics, tant els que saben el que és una Tesi Doctoral com els que no, perquè tots han entès la importància que aquest treball ha tingut per mi. No em puc estar de dir, però, la sort que he tingut en comptar amb l'amistat de l'Eulàlia, la Lali, la Mònica i la Neus, sense els ànims de les quals hauria estat molt més difícil la finalització d'aquesta Tesi i amb les quals em sento particularment feliç de celebrar-ho.

Por último, quiero dar las gracias a mis padres porque, sin saber muy bien qué era lo que estaba pasando, han soportado con paciencia mi mal humor y mis preocupaciones. Y gracias sobre todo a Ton, por su absurda y ciega confianza en mí.

*"PAF is still a remedy in search of a disease."*

*Philippe Guinot*

## NOTA

En la presente tesis se han utilizado, siempre que ha sido posible, términos castellanos para abreviaturas y tecnicismos. Sin embargo, esto no nos ha parecido apropiado en algunos casos. El término inglés *shock* se utiliza universalmente desde hace décadas, y su traducción castellana como "choque" no se usa prácticamente nunca en la literatura médica actual. Por este motivo, nos hemos referido siempre al shock utilizando dicho anglicismo. Por motivos similares nos hemos abstenido de utilizar la abreviatura "FAP" para el factor activador de las plaquetas, ya que las siglas "PAF", provenientes del término inglés *platelet activating factor*, son más conocidas. Lo mismo hemos hecho con otras abreviaturas cuyo uso también está universalmente aceptado y cuya traducción nos pareció totalmente fuera de lugar.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS UTILIZADOS EN EL TEXTO

ALT	Alanina-aminotransferasa
AST	Aspartato-aminotransferasa
BSA	Albúmina de suero bovino
CI <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria 50
CID	Coagulación intravascular diseminada
DI <sub>50</sub>	Dosis inhibitoria 50
EDTA	Ácido etilendiamintetraacético
EE	Error estándar
FMO	Fracaso multiorgánico
FEM	Flujo espiratorio máximo
FV	Fibrilación ventricular
i.p.	Intraperitoneal
i.v.	Intravenoso
LDH	Lactato deshidrogenasa
LPS	Lipopolisacárido
LTD <sub>4</sub>	Leucotrieno D <sub>4</sub>
MDF	Factor depresor del miocardio
MPG	Mercaptopropionilglicina
MPO	Mieloperoxidasa
NO	Óxido nítrico
OVA	Ovoalbúmina
PAF	Factor activador de las plaquetas
PAM	Presión arterial media
p.o.	Oral ( <i>per os</i> )
PPP	Plasma pobre en plaquetas
PRP	Plasma rico en plaquetas
SAA	Shock anafiláctico activo
s.c.	Subcutáneo
TNF <sub>α</sub>	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
TPTA	Tiempo parcial de tromboplastina activada
TTC	Cloruro de trifeniltetrazolio
TV	Taquicardia ventricular
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>

## ÍNDICE

<i>I. PARTE TEÓRICA</i> .....	1
I.1. SHOCK .....	3
I.2. FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS (PAF) .....	23
I.3. ANTAGONISTAS DEL PAF .....	41
I.3.1. CLASIFICACIÓN .....	43
I.3.2. EVOLUCIÓN DE LA LÍNEA DE ANTAGONISTAS DEL PAF EN LOS LABORATORIOS J. URIACH & CÍA., S.A. ....	45
I.3.3. ANTAGONISTAS DEL PAF EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK .....	49
I.4. OBJETIVO .....	57
 <i>II. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL</i> .....	 61
II.1. INTRODUCCIÓN .....	63
II.1.1. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES DE USO FRECUENTE .....	65
II.1.2. ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN .....	67
II.1.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	69
II.2. ANTAGONISMO DEL PAF .....	71
II.2.1. <i>IN VITRO</i> .....	73
II.2.1.1. Técnicas de agregación plaquetaria .....	74
II.2.1.1.1. Preparación de plasma rico en plaquetas de conejo y humano .....	75
II.2.1.1.2. Preparación de plaquetas lavadas de conejo .....	79
II.2.1.1.3. Obtención de sangre de perro .....	81
II.2.1.2. Estudio de la agregación inducida por PAF .....	81
II.2.1.2.1. Agregación en plasma rico en plaquetas .....	82
II.2.1.2.2. Agregación en plaquetas lavadas .....	84
II.2.1.2.3. Agregación en sangre total .....	85
II.2.2. <i>IN VIVO</i> .....	88
II.2.2.1. Determinación de la presión arterial en la rata anestesiada. Valoración de la hipotensión inducida por PAF .....	89
II.2.2.2. Valoración de la mortalidad inducida por PAF en el ratón .....	91

II.2.2.3.	Valoración del broncoespasmo inducido por PAF en el cobayo (técnica de Konzett y Rössler) .....	93
II.2.2.4.	Valoración de parámetros hematológicos en la rata.....	95
II.3.	SHOCK ANAFILÁCTICO .....	97
II.3.1.	ACTIVO.....	99
II.3.1.1.	Sensibilización de los animales .....	100
II.3.1.2.	Reexposición al antígeno en el ratón sensibilizado. Valoración de la mortalidad .....	101
II.3.1.3.	Reexposición al antígeno en el cobayo sensibilizado. Determinación de parámetros respiratorios y hemodinámicos.....	103
II.3.2.	PASIVO .....	104
II.3.2.1.	Obtención del antisuero y sensibilización de los animales .....	105
II.3.2.2.	Inducción de la anafilaxia pasiva cutánea en la rata .....	107
II.4.	ISQUEMIA-REPERFUSIÓN.....	109
II.4.1.	OCLUSIÓN DE LAS ARTERIAS ESPLÁCNICAS EN LA RATA. VALORACIÓN DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS Y HEMATOLÓGICOS .....	111
II.4.2.	ISQUEMIA-REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA .....	115
II.4.2.1.	<i>In vitro</i> .....	117
II.4.2.1.1.	Preparación del corazón aislado de rata .....	118
II.4.2.1.2.	Determinación de alteraciones hemodinámicas en corazón aislado de rata.....	120
II.4.2.1.3.	Determinación del área de infarto en corazón aislado de rata.....	121
II.4.2.1.4.	Determinación de la lactato deshidrogenasa en el perfusado de corazón aislado de rata.....	122
II.4.2.1.5.	Determinación de la actividad mieloperoxidasa en corazón aislado de rata .....	122
II.4.2.2.	<i>In vivo</i> .....	126
II.4.2.2.1.	Oclusión y reperfusión de la arteria coronaria izquierda en la rata anestesiada .....	127
II.4.2.2.2.	Determinación de alteraciones electrocardiográficas y hemodinámicas en la rata anestesiada.....	129
II.4.2.2.3.	Determinación del área de infarto en miocardio de rata.....	130



II.4.2.2.4.	Determinación de la lactato deshidrogenasa en el plasma de rata.....	132
II.4.2.2.5.	Determinación de la actividad mieloperoxidasa en miocardio de rata.....	132
II.5.	SHOCK ENDOTÓXICO .....	135
II.5.1.	VALORACIÓN DE LA HIPOTENSIÓN INDUCIDA POR ENDOTOXINA EN LA RATA ANESTESIADA.....	138
II.5.1.1.	Protocolo reversor.....	139
II.5.1.2.	Protocolo preventivo .....	140
II.5.2.	VALORACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN LA RATA CON SHOCK ENDOTÓXICO .....	140
II.5.3.	VALORACIÓN DE LA MORTALIDAD INDUCIDA POR ENDOTOXINA EN LA RATA Y EN EL RATÓN CONSCIENTES.....	141
II.5.4.	DETERMINACIÓN DE CAMBIOS INDUCIDOS POR ENDOTOXINA EN LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN TEJIDOS EN LA RATA .....	143
II.5.4.1.	Estudios de distribución tisular .....	144
II.5.4.2.	Estudios de inhibición .....	145
II.5.5.	DETERMINACIÓN DEL TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA EN LA RATA CON SHOCK ENDOTÓXICO.....	146
II.5.6.	DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS EN LA RATA CON SHOCK ENDOTÓXICO .....	147
II.6.	SHOCK HIPOVOLÉMICO .....	149
II.6.1.	TÉCNICA DE SHOCK HIPOVOLÉMICO HEMORRÁGICO EN LA RATA ANESTESIADA.....	151
II.6.2.	VALORACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA MORTALIDAD EN LA RATA CON SHOCK HIPOVOLÉMICO HEMORRÁGICO.....	152
III.	RESULTADOS.....	153
III.1.	ANTAGONISMO DEL PAF .....	155
III.1.1.	<i>IN VITRO</i> .....	157

III.1.1.1.	Agregación plaquetaria inducida por PAF en plasma rico en plaquetas de conejo.....	157
III.1.1.2.	Agregación plaquetaria inducida por PAF en plasma rico en plaquetas humano .....	158
III.1.1.3.	Agregación plaquetaria inducida por PAF en plaquetas lavadas de conejo.....	159
III.1.1.4.	Agregación plaquetaria inducida por PAF en sangre total de perro .....	160
III.1.2.	<i>IN VIVO</i> .....	161
III.1.2.1.	Hipotensión inducida por PAF en la rata anestesiada .....	161
III.1.2.2.	Mortalidad inducida por PAF en el ratón .....	162
III.1.2.3.	Broncoespasmo inducido por PAF en el cobayo.....	163
III.1.2.4.	Parámetros hematológicos en la rata anestesiada.....	164
III.2.	SHOCK ANAFILÁCTICO .....	167
III.2.1.	ACTIVO.....	169
III.2.1.1.	Mortalidad inducida por seroalbúmina bovina en el ratón sensibilizado.....	169
III.2.1.2.	Mortalidad, hipotensión y alteraciones respiratorias inducidas por ovoalbúmina en el cobayo sensibilizado.....	172
III.2.2.	PASIVO .....	175
III.2.2.1.	Anafilaxia pasiva cutánea en la rata.....	175
III.3.	ISQUEMIA-REPERFUSIÓN.....	177
III.3.1.	SHOCK POR OCLUSIÓN DE LAS ARTERIAS ESPLÁCNICAS .....	179
III.3.1.1.	Hipotensión en la rata anestesiada .....	179
III.3.1.2.	Mortalidad en la rata anestesiada.....	182
III.3.1.3.	Parámetros hematológicos en la rata anestesiada.....	186
III.3.2.	ISQUEMIA-REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA .....	189
III.3.2.1.	<i>In vitro</i> .....	189
III.3.2.1.1.	Valoración de parámetros hemodinámicos en el corazón aislado de rata.....	198
III.3.2.1.2.	Valoración del área de infarto en el corazón aislado de rata.....	205
III.3.2.1.3.	Valoración de la lactato deshidrogenasa en el perfusado del corazón aislado de rata.....	207

III.3.2.1.4. Valoración de la actividad mieloperoxidasa en el corazón aislado de rata .....	209
III.3.2.2. <i>In vivo</i> .....	209
III.3.2.2.1. Estudio electrocardiográfico y hemodinámico en la rata anestesiada.....	209
III.3.2.2.2. Estudio del área de infarto en miocardio de rata .....	215
III.3.2.2.3. Valoración de la lactato deshidrogenasa en plasma.....	217
III.3.2.2.4. Valoración de la actividad mieloperoxidasa en miocardio de rata .....	219
III.4. SHOCK ENDOTÓXICO .....	221
III.4.1. HIPOTENSIÓN INDUCIDA POR ENDOTOXINA EN LA RATA ANESTESIADA .....	223
III.4.1.1. Protocolo reversionador.....	225
III.4.1.2. Protocolo preventivo .....	229
III.4.2. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN LA RATA ANESTESIADA.....	232
III.4.3. MORTALIDAD INDUCIDA POR ENDOTOXINA EN LA RATA Y EN EL RATÓN CONSCIENTES.....	236
III.4.4. ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN LA RATA .....	239
III.4.5. ESTUDIO DEL TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA EN LA RATA .....	242
III.4.6. ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS .....	244
III.5. SHOCK HIPOVOLÉMICO .....	251
III.5.1. HIPOTENSIÓN EN LA RATA ANESTESIADA .....	256
III.5.2. MORTALIDAD INDUCIDA POR SHOCK HEMORRÁGICO EN LA RATA ANESTESIADA.....	259
IV. DISCUSIÓN.....	261
V. CONCLUSIONES.....	295
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	301

## ***I. PARTE TEÓRICA***

## ***I.1. Shock***

## **Introducción histórica.**

La situación de shock ha sido observada durante cientos de años, y su presencia ha ido asociada con procesos que culminaban casi siempre con la muerte. La primera mención de esta situación se atribuye al cirujano francés Ambroise Paré quien, en 1575, calificó de "conmoción" a un "estado premonitorio de la muerte, secundario a diversas agresiones traumáticas sobre el organismo", definición que da una idea clara de la poca comprensión de la entidad patológica, y de las pocas posibilidades de supervivencia que se le otorgaban.

El término *choc* fue acuñado por el físico francés H. F. Le Dran (1743) a mediados del siglo XVIII para indicar un colapso repentino en el estado clínico de un paciente después de un episodio traumático grave, dando idea de la sensación de "sacudida" o "choque". Sin embargo, la palabra inglesa *shock* no fue utilizada en la bibliografía hasta más de un siglo después, cuando Morris publicó su *A Practical Treatise on Shock after Operations and Injuries* (1867). La complejidad de los casos, su gravedad y, sobre todo, su mal conocido mecanismo fisiopatológico hicieron del shock una entidad poco estudiada y, consecuentemente, casi siempre letal. La expresión fue utilizada ampliamente pero con un sentido bastante vago, como da idea la definición de Gross en 1872: "un grave desequilibrio en el mecanismo de la vida".

El shock no comenzó a ser objeto de estudios más profundos hasta finales del siglo XIX, realizándose la primera descripción clínica exhaustiva y publicándose los primeros trabajos en el campo experimental (Crile, 1899).

En 1905 Murrmmery incluyó por primera vez la hipotensión como elemento fundamental. Según él, la hipotensión se debía al "agotamiento de los centros vasomotores". Cannon (1923) profundizó en este aspecto y definió el shock como el "acúmulo de ácidos fijos (láctico), debido a una alteración en el transporte de oxígeno, secundario a una hipotensión". Más adelante se introdujo el clásico concepto de la discrepancia "contenido/continente" y, como consecuencia de ello, el fracaso circulatorio periférico (Blalock, 1934). Estos conceptos fueron utilizados también por Carl J. Wiggers, que fue el primer investigador en aportar modelos experimentales estandarizados. Este autor publicó un tratado considerado clásico sobre la fisiología del shock

(Wiggers, 1950), que se considera el inicio de la "era moderna" en la investigación sobre el shock.

Aún hay varias fechas clave a tener en cuenta. A principios de la década de los cincuenta se realizó la primera descripción de un shock debido a sepsis (Waisbren, 1951). En 1964 Simeone propuso una nueva definición de shock, que incluía el gasto cardíaco: "condición clínica caracterizada por unos signos y síntomas que se establecen cuando el gasto cardíaco es insuficiente para llenar el árbol arterial a una presión suficiente para proporcionar a los órganos y tejidos el flujo apropiado de sangre". Finalmente, los trabajos de Shumer y Sperling (1969), introdujeron el componente subcelular del shock, al que consideraron como "una enfermedad molecular, resultado del metabolismo celular anaerobio, secundario a la isquemia producida por la constricción de los esfínteres precapilares, lo cual a su vez es secundario a un estado de hipovolemia".

Desde entonces hasta la actualidad, los esfuerzos puestos en la investigación del shock han crecido de forma exponencial, abriéndose constantemente nuevos interrogantes. Lo que parece claro es que hay que considerar al shock como un proceso multifactorial y multietiológico. Parece difícil, atendiendo a esta característica, que el bloqueo de uno solo de los pasos de la cascada de eventos que conducen al shock sea suficiente como para revertirlo, y es más que probable que la terapia más adecuada para su tratamiento tenga que ser una combinación de varios agentes terapéuticos.

### **Definiciones.**

No puede decirse que exista una definición de shock que haya sido universalmente aceptada. En muchos casos se ha tomado como base de la definición la presencia de hipotensión arterial. Si bien es cierto que la hipotensión aparece en la mayoría de los casos, y que es una constante de las fases terminales, en ciertos tipos de shock, como el traumático o el endotóxico, puede haber un aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial. Por lo tanto, lo adecuado sería excluir el término hipotensión de una definición correcta de shock.

El hecho más constante del shock, sea cual sea su etiología, es la insuficiente perfusión sanguínea de los tejidos. Partiendo de esta premisa, el shock podría definirse como "una grave insuficiencia de la perfusión capilar que conduce a una distribución inadecuada de oxígeno y nutrientes a los tejidos y a la producción de una acidosis que trastorna las funciones celulares y lleva a éstas a la muerte" (Brugère, 1989).

Es importante también diferenciar los términos shock y colapso, que a menudo han sido mal utilizados y confundidos. Colapso hace referencia a la pérdida del tono vasomotor, con disminución de la presión arterial, y así como el término *shock* hace referencia a una reacción del organismo contra una agresión, el término *colapso* da una idea de "abandono". Además, el shock es un síndrome mientras que el colapso es un síntoma.

Inicialmente se utilizó el término *shock* para designar una serie de procesos fisiopatológicos mal conocidos, y que eran originados por múltiples etiologías. De esta forma, comenzó a utilizarse la palabra shock acompañada del adjetivo que hacía referencia a la etiología causante: shock anafiláctico, shock traumático, shock endotóxico, etc. Aunque muchos de los procesos fisiopatológicos que tienen lugar en los estados de shock cursan con alteraciones hemodinámicas, metabólicas o tisulares muy parecidas, es básico tener en cuenta la etiología concreta de ese estado de shock, de forma que las actuaciones terapéuticas pueden ser variables y muchas veces incluso diametralmente opuestas.

### **Fases fisiopatológicas del shock.**

La fase precoz de la hipoperfusión orgánica se denomina preshock o estadio de bajo flujo. Los signos principales de preshock son los siguientes: disminución de la producción de orina, aumento de la frecuencia cardíaca, reducción de la presión arterial sistólica y disminución de la temperatura cutánea. Un paciente que presente cualquiera de estos signos inexplicados, puede encontrarse en peligro de desarrollar un shock. Si los mecanismos de compensación son insuficientes para revertir el proceso de preshock, se entra entonces en un estado de shock caracterizado clínicamente en el hombre por acidosis metabólica, presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg, producción de orina inferior a 20 mL/hora, piel fría, sudoración, y confusión mental.



Clínicamente el shock no puede ser considerado como una única entidad, sino como un estado dinámico con varias gradaciones. Los pacientes que desarrollan shock pueden pasar a través de los tres estadios siguientes:

*Estadio I:* Es la fase inicial del shock, en la cual puede que no haya sintomatología o bien que pase desapercibida. La disminución de la volemia puede producir una ligera disminución en la presión arterial. Se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores, entre los que se incluye una activación simpática. Ésta origina un aumento en la actividad cardíaca, que se traduce en taquicardia, y una ligera vasoconstricción periférica, que origina una disminución de la temperatura cutánea. Durante este estadio, que puede considerarse equivalente al preshock, los mecanismos compensadores pueden efectivamente revertir el estado de shock incluso cuando la disminución de la volemia llega a ser de un 10%.

*Estadio II:* Los mecanismos compensadores siguen actuando pero continúa disminuyendo la presión arterial de manera que llega un punto en que se inicia la hipoperfusión de los órganos. Clínicamente, además de la hipotensión arterial, aparece taquicardia y signos de intranquilidad mental.

*Estadio III:* Se hace patente la disfunción orgánica. Disminuye el gasto cardíaco, hay oligoanuria, acidosis, y el estado mental evoluciona hacia la agitación, en muchos casos seguida de somnolencia y coma. A no ser que se produzca una restauración rápida del volumen sanguíneo, los mecanismos compensatorios no sólo son incapaces de contrarrestar los efectos del shock sino que contribuyen a empeorarlo, entrándose en un círculo vicioso que conduce a la muerte del paciente.

### **Tipos de shock.**

La clasificación es difícil por la complejidad que supone encasillar la gran variedad de cuadros clínicos que existen. Algunos autores distinguen tres tipos básicos de shock: el cardiogénico, el hipovolémico y el séptico, e incluyen en un grupo diferente entidades clínicas de clasificación más confusa (Alpert y Rippe, 1992):

- Shock cardiogénico: originado por un problema que afecta directamente al miocardio.
- Shock hipovolémico: originado por una pérdida de volumen plasmático en el organismo (por quemaduras, hemorragias, etc).
- Shock séptico: originado por la presencia de bacterias en la sangre.
- Otros: shock anafiláctico, shock neurogénico...

Otros autores, sin embargo, son más exhaustivos a la hora de clasificar el shock. Hay una clasificación tradicional, denominada clasificación de Weil, que hace referencia a la etiología del shock y que, aunque es útil para estudiar las causas, no es del todo completa (Salvá y cols., 1989a):

- Shock hipovolémico
- Shock cardiogénico
- Shock obstructivo
- Shock distributivo (séptico)

Se ha propuesto una clasificación fisiopatológica en dos grandes apartados (Salvá y cols., 1989a):

- Hipodinámico
  - hipovolémico
  - cardiogénico
  - obstructivo
- Hiperdinámico
  - séptico
- Otras situaciones de insuficiencia circulatoria periférica:
  - cuadros normovolémicos con vasodilatación periférica
    - anestesia espinal
    - reflejo neurógeno espinal
    - reacción anafiláctica
    - intoxicación barbitúrica

- procesos endocrinos
  - hipodinámicos
    - coma diabético
    - crisis adisoniana
  - hiperdinámicos
    - crisis hipertiroidea

Por último, una clasificación completa podría ser la siguiente (García de la Fuente y Guisasola, 1994):

- Shock hipovolémico
  - a.- Por pérdida de sangre total
    - 1.- Hemorragia dependiente del tracto digestivo
    - 2.- Hemorragia dependiente del tracto genital
    - 3.- Hemorragia dependiente de la rotura de grandes vasos
    - 4.- Hemorragia en cavidades (pleura, peritoneo, etc.)
    - 5.- Hemorragia por traumatismo
  - b.- Por pérdidas masivas de agua y electrolitos
    - 1.- Pérdidas por aparato digestivo (diarreas, etc)
    - 2.- Pérdidas por aparato urinario (resolución de uropatías obstructivas, fase posanúrica de una insuficiencia renal aguda, diabetes insípida, etc.)
    - 3.- Pérdidas masivas por sudoración intensa
    - 4.- Insuficiencia suprarrenal aguda
    - 5.- Otras causas de deshidratación
  - c.- Por reducción del volumen plasmático
    - 1.- Pérdida de plasma por quemaduras externas
    - 2.- Pérdida de plasma por lesiones exudativas amplias
    - 3.- Pérdida de plasma por lesiones que aumentan la permeabilidad vascular (sepsis, anafilaxia, hipoxia, etc.)
    - 4.- Peritonitis, pancreatitis aguda, obstrucción intestinal

- Shock cardiogénico

- 1.- Infarto de miocardio
- 2.- Rotura cardíaca
- 3.- Insuficiencia valvular aguda (por disfunción de los músculos papilares o trauma del aparato subvalvular o de las válvulas)
- 4.- Procesos que inducen una insuficiencia cardíaca grave (isquemia difusa, causa valvular o miocardiopatía)
- 5.- Trastornos súbitos del ritmo (arritmias)

- Shock de causa microvascular

a.- Por afectación microvascular predominante

- 1.- Sepsis por bacterias gram-negativas (shock endotóxico)
- 2.- Sepsis por bacterias de otra índole
- 3.- Afectación microvascular en otros tipos de shock

b.- Por alteraciones del tono microvascular predominante

- 1.- Causa neurológica (shock neurogénico): productos tóxicos, anestésicos profundos o de acción prolongada, bloqueantes ganglionares, etc.
- 2.- Anafilaxia (shock anafiláctico)

- Shock por obstrucción del flujo o de la eyección cardíaca

a.- Interferencia mecánica con el flujo de sangre al corazón

- 1.- Obstrucción masiva de las cavas
- 2.- Constricción del ventrículo derecho (taponamiento cardíaco, pericarditis constrictiva, neumotórax a tensión, etc)
- 3.- Embolia pulmonar masiva

b.- Interferencia mecánica con la eyección aórtica

- 1.- Aneurisma disecante de la aorta
- 2.- Procesos obstructivos desde la válvula aórtica hasta la periferia

## **Consecuencias del shock en diferentes sistemas del organismo.**

### Shock y fracaso multiorgánico.

Como ya ha quedado dicho, el denominador común de la mayoría de situaciones de shock, tanto a nivel clínico como experimental, es la insuficiente perfusión sanguínea de los tejidos. Algunos órganos y sistemas del organismo son especialmente vulnerables a este denominado "estado de bajo flujo". La inicial incompreensión del hecho de que pudieran estar afectados órganos vitales como los pulmones, los riñones, el hígado o el cerebro, supuso grandes fracasos en la terapéutica del shock. El compromiso de todos estos sistemas y órganos diferentes ha dado lugar a la idea de que el shock es una condición de fracaso multiorgánico.

El concepto de fracaso multiorgánico es relativamente nuevo (Tilney y cols., 1973) y muchos autores lo han utilizado en sustitución o complementando al término shock. Se define como la disfunción aguda de más de dos sistemas u órganos, no directamente afectados por la lesión primaria existente en un caso concreto. Se considera actualmente como la causa más frecuente de muerte en las unidades de cuidados intensivos (Sánchez García, 1995).

### Microcirculación.

En un principio se creyó que la alteración de la macrocirculación era la causante de la hipoperfusión tisular, y que era al final del proceso patológico, cuando el shock se hace irreversible, cuando se altera la microcirculación. Hoy en día se sabe que este proceso es justamente a la inversa. La hipotensión inicial que puede aparecer en el shock lleva consigo la vasoconstricción de las arteriolas y de los esfínteres pre y postcapilares (aumenta la actividad vasomotora). Cuando esto ocurre, la sangre deja de circular por las metaarteriolas y se desvía a los canales preferenciales, con lo que la presión hidrostática a nivel capilar aumenta. Para equilibrar esta presión hay paso de líquido desde el espacio intersticial al capilar. Esta deshidratación del espacio intersticial se evidencia clínicamente por la sensación de sed. Otra consecuencia de esta redistribución del flujo sanguíneo es la isquemia tisular.

Este proceso supone una fase compensatoria, suficiente en muchos casos para mantener una perfusión orgánica correcta durante algún tiempo. Sin embargo, si la duración o la intensidad del shock sobrepasa cierto límite y la perfusión tisular continúa estando marcadamente reducida, se inicia una fase de descompensación puesto que el flujo sanguíneo no es suficiente como para mantener las mínimas necesidades metabólicas. Los mecanismos que se ponen entonces en marcha son para contrarrestar la hipoxia tisular. Podría decirse que se invierte la acción compensatoria inicial: la redistribución sanguínea microcirculatoria dirigida a suministrar mayor aporte sanguíneo a los órganos más sensibles, se dirige ahora a combatir la propia hipoxia local. Hay un llenado excesivo de los capilares, estancamiento de la sangre, etc. La descompensación sigue patrones diferentes según el órgano de que se trate (ver más adelante).

Parece claro que la concentración de oxígeno en sangre es el factor que regula la actividad de los esfínteres. La hipoxia produce una disminución de la actividad vasomotora. Los esfínteres precapilares se relajan antes que los postcapilares, originando un aumento de fluidos a nivel capilar. Esto contribuye todavía más al estancamiento y a la disminución del retorno venoso, disminuyendo consiguientemente el gasto cardíaco y la presión arterial, con lo que se entra en el círculo vicioso del shock (Cabrera, 1994).

Por otra parte hay que tener en cuenta que existen una serie de mecanismos humorales que regulan la microcirculación (Altura, 1983). Ciertos mediadores vasoactivos modifican el tono vasomotor de los capilares, bien por acción directa sobre la célula muscular lisa, bien por alteración de la reactividad de la microcirculación ante ciertos estímulos endógenos. Estos mediadores vasoactivos, entre los que se encuentran las catecolaminas, la serotonina, la angiotensina, las quininas, los prostanoïdes, la histamina y el propio PAF, se liberan por una serie de estímulos muy variados: hipoxia tisular, destrucción de las células, alteraciones de la coagulación sanguínea, activación de neurotransmisores y/o enzimas, etc.

Parece ser que algunas de estas sustancias humorales juegan un papel muy importante en la etiología de algunos estados de shock, mientras que otras pudieran generarse en fases más tardías, siendo su importancia más secundaria.

### Sangre.

La pérdida de eritrocitos y proteínas plasmáticas se produce no sólo de forma evidente e inmediata en el shock hemorrágico, sino de forma menos rápida en otros tipos de shock como resultado del aumento de la permeabilidad vascular. En el caso particular del shock séptico hay además una depleción del 2,3-difosfoglicerato del interior de los eritrocitos, que produce un desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina.

La leucopenia neutropénica es un hecho común en las primeras fases del shock séptico. Pero en las fases tardías, y en todas las fases del shock hipovolémico, suele ocurrir una leucocitosis neutrofílica. La no presencia de esta leucocitosis en el caso del shock séptico, es un signo de mal pronóstico en la clínica.

### Aparato respiratorio.

La implicación pulmonar en el shock tiene una gran importancia puesto que, además de la alteración orgánica *per se*, se afecta el principal mecanismo compensador de la acidosis metabólica, instaurándose una acidosis mixta, tanto metabólica como respiratoria.

El cuadro presenta una serie de peculiaridades fisiopatológicas que han llevado a considerarlo muchas veces como un síndrome especial, recibiendo varios nombres: pulmón de shock, *stiff lung*, *wet lung*, *Da Nan lung*, y, más modernamente, síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA o ARDS).

Las características más importantes del pulmón de shock son el descenso de la compliancia pulmonar, el cortocircuito o *shunt* pulmonar, y el desarrollo de edema intersticial, que después se hace alveolar. En la aparición de estas alteraciones intervienen tres factores muy importantes (Salvá y cols., 1989b):

- 1.- Microtrombosis de los vasos pulmonares: el enlentecimiento del flujo sanguíneo lleva consigo una sedimentación de los eritrocitos. Por otra parte, y sobre todo en el

shock séptico, la activación del sistema del complemento y de la cascada del ácido araquidónico, induce la agregación leucocitaria y plaquetaria, respectivamente.

2.- Alteración de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar: la vasoconstricción típica del shock conduce a la hipoxia, que causa una lesión directa a las células endoteliales. Por otra parte la hipoxia da lugar a acidosis, que a su vez induce una vasodilatación precapilar (como ha quedado dicho anteriormente al hablar de la microcirculación). La activación del sistema del complemento produce una liberación de histamina y serotonina a nivel de los mastocitos pulmonares, que contribuye a aumentar la permeabilidad capilar. La activación de la cascada del ácido araquidónico, bien vía eicosanoides, bien vía quininas, sería otro mecanismo contribuyente. En el caso del shock séptico se especula también con la actuación de una sustancia peptídica llamada péptido pulmonar espasminógeno (PPE), de estructura similar al péptido intestinal vasoactivo (PIV).

3.- Falta de producción de surfactante: se origina por una alteración de los neumocitos de tipo II, células responsables de la síntesis de esta sustancia. El fracaso en la síntesis y liberación de surfactante conlleva la pérdida de elasticidad pulmonar o compliancia, hecho evidenciable clínicamente por la aparición de atelectasia.

### Sistema renal.

Al igual que ocurre con el pulmón, el riñón es un importante regulador del medio interno, por lo que un fallo de dicho órgano tendrá consecuencias muy importantes.

La hipotensión causada por el shock conduce a una vasoconstricción de las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. Se abren unos cortocircuitos arteriulares dirigidos hacia la zona medular por los *vasa recta*, de forma que se mantiene la irrigación de las asas de Henle y se asegura una cierta función renal, al menos en un principio. Clínicamente, la hipoperfusión causada por la vasoconstricción arteriolar da lugar a oliguria, que se ve agravada por la acción de la hormona antidiurética y la aldosterona, causantes respectivamente de retención de agua y de sodio. Esta situación clínica es lo que se conoce como insuficiencia renal funcional. Si la



situación causante del shock persiste, la hipoxia tisular da lugar a isquemia y necrosis tubular, con aparición de cilindros proteicos causantes de obstrucción mecánica de los túbulos. Esta situación, complicada en algunos casos por la aparición de anuria, se conoce como insuficiencia renal orgánica, y es de carácter irreversible (Passmore, 1983).

En los casos de shock séptico no es extraño que el enfermo presente poliuria en vez de oliguria. Aunque hay cierta controversia sobre el tema, se cree que esto es debido a la acción directa de la endotoxina sobre el túbulo renal, bloqueando los receptores de la hormona antidiurética o los de la aldosterona (Lucas y Ledgerwood, 1988). La poliuria suele ser un signo de mal pronóstico, ya que el enfermo suele entrar en anuria y morir en un plazo de tiempo bastante corto.

#### Tracto gastrointestinal.

A nivel gástrico, la alteración hemodinámica de los vasos submucosos hace que se produzca isquemia arteriolar y congestión venosa. Esta situación es la causante de la necrosis superficial de la mucosa gástrica. Al alterarse los mucocitos, disminuye la producción de moco, con lo que se pierde la barrera protectora de la pared gástrica. Esto permite la retrodifusión de los iones hidrógeno provenientes de la secreción gástrica, produciéndose ulceraciones de la mucosa (Kuttner, 1983). La tendencia a la hemorragia de estas lesiones puede agravar aún más la situación de shock.

A nivel esplácnico, es importante tener en cuenta la gran cantidad de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos que se localizan en los vasos de esta zona. Por este motivo, la vasoconstricción es mucho más marcada aquí que en otras zonas del organismo. Este hecho, unido a la marcada congestión venosa a nivel portal, hace que a nivel intestinal pueda producirse fácilmente una importante necrosis de la mucosa.

En condiciones de anoxia, la flora intestinal, normalmente saprófita, pasa a ser patógena. Esta disbacteriosis hace que pasen endotoxinas bacterianas (e incluso los propios microorganismos) a través de las células endoteliales necróticas.

En el shock, por otra parte, se produce un íleo paralítico que agrava la situación de congestión venosa, con lo que se favorece el estancamiento de líquidos. Además, se liberan sustancias vasoactivas, como la bradiquinina y la serotonina, que agravan el problema de la vasoconstricción.

#### Sistema hepático.

El hígado es un órgano relativamente resistente a la isquemia. Sin embargo, al ser una zona de irrigación fisiológicamente lenta, se ven favorecidos los procesos de agregación de hematíes y plaquetas, típicos del shock.

Sus funciones metabólicas y detoxificantes hacen de su fracaso un hecho especialmente grave. A las alteraciones en la neoglucogénesis y en la glucogenolisis se añade la de la ureogénesis, que ocasiona un aumento de la concentración plasmática de amoníaco. Esto repercute de forma importante a nivel cerebral. Por otra parte, hay una alteración progresiva de los mecanismos de conjugación y excreción celulares de bilirrubina, lo que se traduce clínicamente en ictericia hepatocelular. También se deterioran las funciones detoxificante e inactivadora de hormonas peptídicas y esteroideas (Salvá y cols., 1989b).

#### Sistema nervioso central.

La hipotensión y demás alteraciones cardiovasculares activan el sistema simpático de forma refleja. En fases iniciales del shock, la vasoconstricción inducida por el sistema simpático a nivel cerebral y coronario, tiene efectos beneficiosos. Sin embargo, en casos graves o ante una persistencia del estímulo causal, esta vasoconstricción tiene efectos perjudiciales ya que causa una hipoxia que afecta al sistema nervioso central e incluso a las zonas relacionadas con el control simpático, produciéndose una depresión de la actividad cerebral (Chien y Simchon, 1983).

En general, el cerebro resulta afectado en fases tardías del shock. Los factores que pueden influir, además de la hipoxia, son la acidosis metabólica y el aumento de la concentración de amoníaco debido al fallo hepático (comentado anteriormente).

En el caso particular del shock séptico, parece ser que la implicación cerebral es más precoz: la hipoglucemia y las alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos, que dan lugar a la síntesis de falsos neurotransmisores, serían los factores desencadenantes de esta alteración temprana.

De no corregirse las alteraciones causales, la actividad cerebral consciente puede llegar a disminuir hasta que el individuo entra en un estado de coma irreversible.

### Sistema cardiovascular.

En fases iniciales del shock y debido a mecanismos de compensación, la circulación coronaria se ve incluso favorecida por la redistribución de flujos (excepto en los casos de shock cardiogénico en los que existe una alteración primaria del corazón). Sin embargo, en fases más avanzadas del shock, la disminución sustancial de volumen sanguíneo produce una disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial. Entre las diferentes respuestas activadas por ambos descensos se encuentran el aumento en la liberación de vasoconstrictores y catecolaminas, la disminución del flujo sanguíneo coronario y visceral, y el aumento de la frecuencia cardíaca. El aumento en catecolaminas y vasoconstrictores, y la disminución del flujo coronario ocasionan un estado de hipoxia que en ocasiones puede conducir a la formación de lesiones necróticas subendocárdicas. La hipoxia a nivel del músculo cardíaco es más grave que en los otros tejidos, ya que el miocardio no puede utilizar la vía del piruvato al lactato. El aumento de la frecuencia cardíaca junto con el aumento de catecolaminas también puede producir zonas de lesión. El descenso del flujo sanguíneo visceral puede inducir la liberación de ciertos factores como el factor depresor del miocardio (MDF), liberado principalmente a nivel pancreático, que a su vez puede afectar al corazón por su potente efecto inotrópico negativo sobre el miocardio (Lefler, 1987). Esto empeora el estado general cardiovascular y provoca más lesiones y más liberación de MDF, instaurándose un círculo vicioso que puede llevar a la insuficiencia cardíaca y colapso irreversible del sistema cardiovascular (fig. 1). Además del daño cardíaco, tiene lugar un daño periférico secundario a la insuficiencia cardíaca debido a una mala distribución de la sangre por los diferentes lechos vasculares.

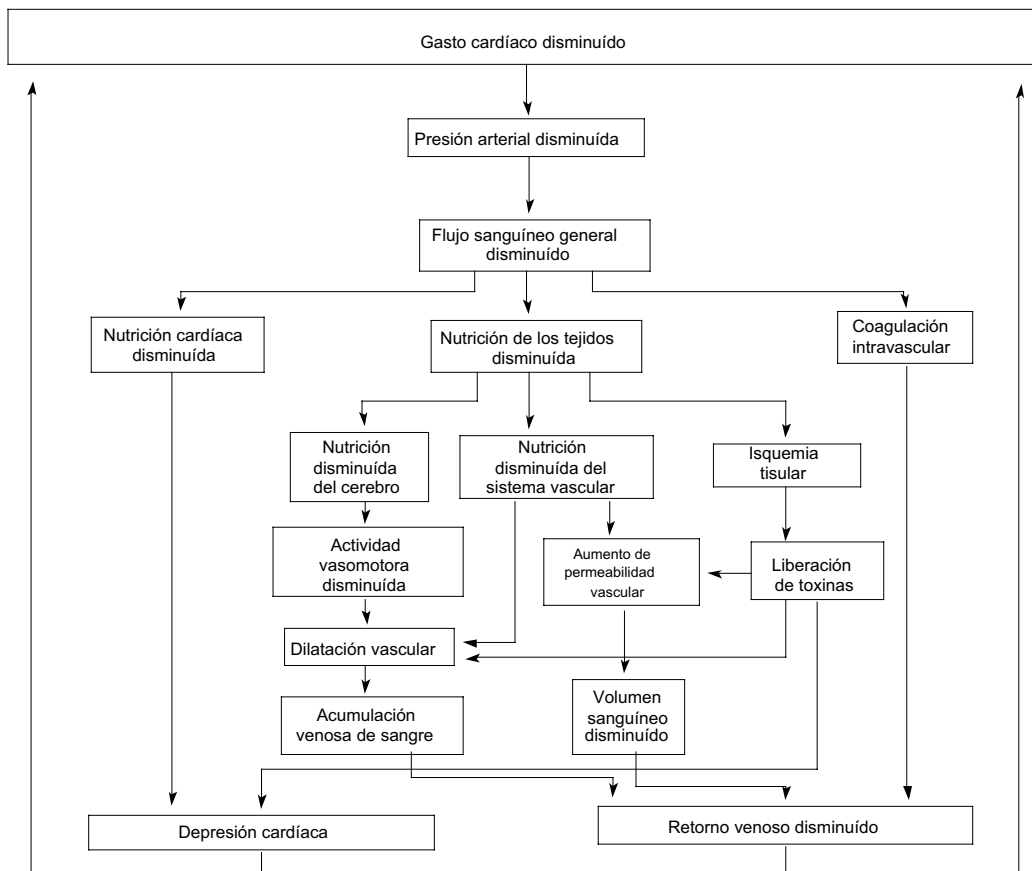


Figura 1.- Esquema de los mecanismos de retroalimentación responsables del círculo vicioso que se instaura en los estados de shock como consecuencia de la disminución del gasto cardíaco (De: Guyton, 1992).

### **Alteraciones a nivel celular causadas por el shock.**

Las alteraciones que se producen a nivel celular son muchas y muy complejas. Sin embargo, el hecho más importante a tener en cuenta es que el desencadenante de las lesiones tisulares es la situación de hipoxia. En condiciones anaeróbicas la célula no puede realizar el paso de piruvato a acetil-CoA. En un intento de obtener algo de energía, la célula realiza la conversión de piruvato a lactato, proceso en el que solamente se generan 2 ATP en vez de los 36 que se producirían en condiciones aeróbicas. Esta energía mínima le permite a la célula mantener alguna de sus funciones celulares, aunque el acúmulo progresivo de lactato en los tejidos da lugar a una acidosis metabólica.

Si la situación de hipoxia persiste, se deteriora progresivamente el mantenimiento de la homeostasis celular, produciéndose alteraciones estructurales que llevan a la destrucción de la célula. La primera alteración que se observa como consecuencia de esta falta de energía es la inestabilidad de las membranas celulares, que afecta de forma muy importante a mitocondrias y lisosomas. La ruptura lisosomal produce la activación y liberación de enzimas capaces de hidrolizar el ARN y los componentes mitocondriales, mientras que la desestructuración de las crestas mitocondriales afecta al mecanismo de respiración celular, con lo que se agrava la situación inicial de fracaso energético (Teplitz, 1988).

### **Tratamiento del shock.**

Por tratarse de una situación extremadamente grave, que requiere una monitorización constante, los pacientes en estado de shock deben ser internados en una Unidad de Cuidados Intensivos. Independientemente de su etiología, el tratamiento del shock debe estar dirigido hacia varios puntos fundamentales: la mejora de la oxigenación, la reposición de la volemia y la corrección del desequilibrio ácido-base, son quizás los más importantes. Además, hay una serie de fármacos inotrópicos vasoactivos que se administran de forma habitual en los pacientes con shock, como por ejemplo la dopamina y la dobutamina. Lógicamente, han de establecerse también una serie de medidas terapéuticas relacionadas con el tipo de shock: administración de sangre total en el shock hipovolémico, terapia antibiótica en el shock endotóxico, adrenalina en el shock anafiláctico, etc (García de la Fuente y Guisasaola, 1994).

A pesar de todas las medidas terapéuticas que se toman en los casos de shock, la mortalidad sigue siendo muy elevada en las unidades de cuidados intensivos (entre el 50 y el 70% y, en algunos casos, superior). Por este motivo, el estudio de nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento del shock ha sido un tema preferente para muchas compañías farmacéuticas en los últimos años. Algunas de las aproximaciones más novedosas, o que aún están en fases experimentales (como es el caso de los antagonistas del PAF), se comentarán en el capítulo *I.3.3*.

***I.2. PAF***

## **Introducción histórica.**

El factor activador de las plaquetas (1-O-alkil-2-acetil-*sn*-gliceril-3-fosfolina), más conocido por las siglas "PAF" (de **platelet-activating factor**), es un glicerofosfolípido natural que interviene como mediador en diversos procesos fisiopatológicos del organismo, como la inflamación, los procesos isquémicos, las reacciones de tipo anafiláctico, etc.

Se considera el año 1979 como la fecha clave en la historia del PAF, puesto que fue en este año cuando Benveniste describió la estructura del "factor" que en 1972 había conseguido aislar en plaquetas de conejo (Benveniste y cols., 1979), haciéndolo además de forma casi simultánea con otro grupo de investigadores que estaba trabajando con leucocitos en vez de con plaquetas (Demopoulos y cols., 1979). Sin embargo, mucho antes, en 1960, Muirhead había observado la actividad antihipertensiva de extractos de médula renal obtenidos en perros hipertensos por nefrectomía bilateral y más tarde se había visto una actividad idéntica en ratas (Muirhead y cols., 1960). El compuesto responsable de esta actividad fue bautizado como hormona renomedular antihipertensiva (ARH), aunque posteriormente al descubrir su naturaleza lipídica y polar se cambió el nombre por el de lípido polar renomedular antihipertensivo (APRL) (Prewitt y cols., 1979). Estos estudios se realizaron de forma independiente a los del grupo de Benveniste, quien en 1970 descubrió un factor desconocido que, al actuar sobre plaquetas de conejo, inducía la liberación de aminas vasoactivas, y que esta reacción era dependiente de leucocitos. En 1972 se acuñó el término PAF para ese factor activador que era liberado por basófilos estimulados con IgE (Benveniste y cols., 1972). En 1979 no sólo se descubrió su estructura lipídica sino que se comprobó que las estructuras del PAF y de la APRL eran idénticas, con lo cual se podría decir que se unieron las propiedades hipotensoras y agregantes del PAF que habían sido investigadas por dos caminos distintos. El término PAF ha continuado dando nombre al compuesto, aunque los constantes descubrimientos en este campo en los últimos años han demostrado que sus acciones y origen son mucho más diversos que la simple agregación de las plaquetas.

En 1980 se consiguió realizar la síntesis química del PAF (Godfroid y cols., 1980) y a partir de aquí se sucedieron una serie de descubrimientos de sustancias antagonistas que inhibían



selectivamente los efectos del PAF. Gracias a ellas pudo profundizarse más sobre el papel del PAF en las situaciones fisiopatológicas en las que está involucrado.

### **Estructura y propiedades químicas.**

El PAF es un glicerofosfolípido cuya estructura, representada en la figura 2, ha sido demostrada por semisíntesis a partir de plasmalógenos naturales (colina o etanolamina) (Benveniste y cols., 1979). En el carbono 1 del esqueleto de glicerol se sitúa una cadena alquílica larga de 16 o 18 átomos de carbono. Tanto el PAF C<sub>16</sub> como el PAF C<sub>18</sub> son muy activos, y el predominio del uno sobre el otro depende del tipo de célula en la que se encuentren. En las posiciones 2 y 3 del glicerol hay un grupo acetilo y una fosforilcolina, respectivamente. La presencia del grupo acetilo es fundamental para la actividad biológica del PAF, ya que su ausencia disminuye dicha actividad en 1.000-10.000 veces.

El enantiómero natural presenta la configuración R y es una mezcla de cadenas lineales alquil C<sub>18</sub> y C<sub>16</sub> en posición 1. Esta forma R es la que presenta actividad biológica, mientras que el enantiómero S es esencialmente inactivo (Godfroid y cols., 1990).

Los términos PAF-aceter (contracción de acetato y éter) y AGEPC (acetil glicerol éter fosfocolina) se han utilizado en la literatura para hacer énfasis en la estructura de este lípido, pero el término más aceptado sigue siendo el acrónimo PAF.

### **Lugares de origen.**

Como ya ha quedado dicho, el primer origen conocido del PAF fueron los basófilos de conejo sensibilizados con IgE. Desde entonces, se ha descrito la liberación de PAF en respuesta a diversos estímulos y en numerosos tipos celulares (tabla 1). El hecho de que las células inflamatorias generen PAF en respuesta a estímulos inflamatorios e inmunológicos apoya su condición de mediador proinflamatorio. Sin embargo, otros tejidos que normalmente no están involucrados en procesos inflamatorios también tienen la capacidad de sintetizar PAF.

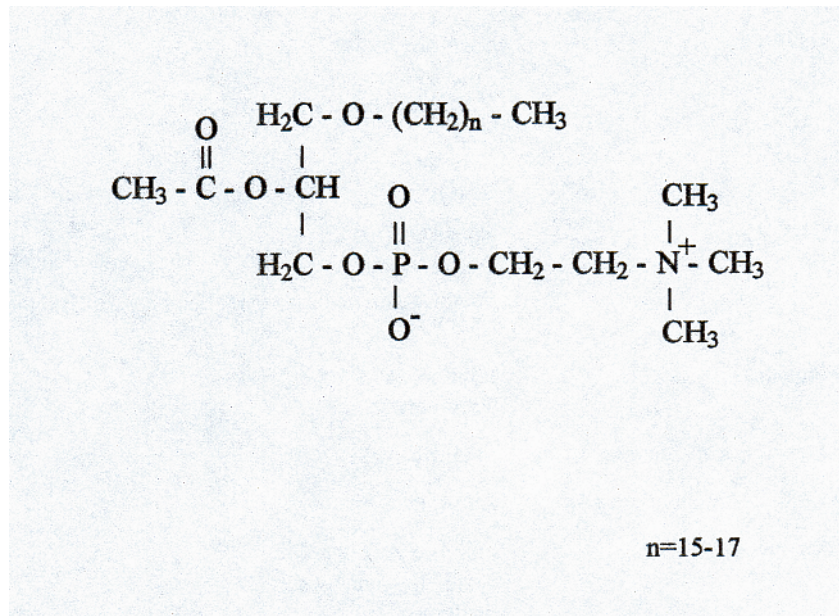


Figura 2.- Estructura química del factor activador de las plaquetas (PAF).