

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

EL DAÑO OXIDATIVO EN LA VASCULOPATÍA POSTRASPLANTE

Dr. Alberto Saldaña Bernabeu, Dra. Bárbara Elena García Triana, Dr. José Carlos García Piñero y Dr. Lázaro Capote Pereira

RESUMEN

El rechazo crónico se ha convertido en el mayor desafío a la supervivencia a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. La generación de especies reactivas del oxígeno es una relevante consecuencia de todos los fenómenos considerados como factores de riesgo de este proceso. Es por esto que resulta de gran interés esclarecer el posible papel patogénico de estas especies químicas en los cambios vasculares que caracterizan la disfunción tardía de los injertos, a la luz de los conocimientos actuales. Se discuten las principales evidencias que permiten establecer un vínculo estrecho entre el daño oxidativo y los mecanismos implicados en la hiperplasia de la íntima, que deterioran funcionalmente los órganos trasplantados a largo plazo.

DeCS: ESTRES OXIDATIVO; RADICALES LIBRES; ESPECIES DE OXIGENO REACTIVAS; FACTORES DE RIESGO; ENFERMEDADES VASCULARES, RECHAZO DE INJERTO/complicaciones; RECHAZO DE INJERTO/fisiopatología.

El rechazo crónico es el mayor reto a la supervivencia a largo plazo de los trasplantes.^{1,2} Un conocimiento más profundo de los mecanismos celulares y moleculares que causan el rechazo crónico puede contribuir a encontrar un tratamiento efectivo para este trastorno. En este sentido los avances recientes en las investigaciones acerca de su fisiopatología, así como en el campo del estrés oxidativo, permiten proponer la hipótesis de la participación central de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en este proceso. Esto debe aún ser corroborado experimentalmente.

Al analizar los variados factores de riesgo demostrados de rechazo crónico se observa que todos constituyen fuentes de generación de ERO. El tiempo de isquemia

sufrida por el órgano a trasplantar, así como la edad del donante son factores que conducen a un balance inadecuado entre elementos prooxidantes y antioxidantes.³ Las anomalías lipídicas propias del ataque oxidante a las lipoproteínas de baja densidad son un factor reconocido como inductor de vasculopatías obliterativas de diferente naturaleza.⁴ La ausencia de histocompatibilidad es el factor fundamental considerado en la respuesta inmunológica de rechazo agudo, y este último trastorno, a su vez, eleva el riesgo de rechazo crónico. En dependencia de su intensidad y frecuencia los episodios de rechazo agudo pueden incrementar la activación de polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos que aumentan la producción de ERO.⁵

Si se acepta la teoría actual de que este fenómeno de desarrollo de una arteriosclerosis concéntrica es provocado por una respuesta inmune de bajo nivel y de efecto prolongado, entonces se puede plantear que el daño endotelial causado por la generación continua de ERO, como consecuencia de esta respuesta inmune y los otros factores antes citados, pudiera ser el elemento que sostiene y amplifica los cambios reparadores que llegan a alterar la arquitectura de la pared vascular.

Las ERO tienen efectos mitogénicos potentes y pueden inducir el crecimiento de las células musculares lisas vasculares (CMLV) y las células mesangiales glomerulares (CMG).⁶ El ataque por ERO a la membrana basal de las CMLV provoca su destrucción y deja expuesta la membrana plasmática a la acción de una variedad de factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Este y otros factores convierten estas células de su fenotipo adulto contráctil, en otro fetal, de apariencia fibroblástica y naturaleza sintética, que se dividirá continuamente, migrará hacia la íntima y

secretará factores de crecimiento que estimulan aún más la proliferación.^{7,8} De esta manera las ERO se comportan como agentes desencadenantes de un ciclo de retroalimentación positiva que solo puede frenarse, pero no detenerse, mediante el arsenal terapéutico con que se cuenta en la actualidad. Combinaciones de drogas como ciclosporina A, azatioprina y metilprednisolona, o la combinación desoxipergualina, rapamicina y micofenolato logran cierto nivel de reducción de los índices de rechazo, al parecer por un efecto indirecto al disminuir la frecuencia de rechazos agudos.^{1,9}

Otra evidencia del papel de las ERO la constituye el incremento de los indicadores de estrés oxidativo en los receptores de trasplante que sufren rechazo crónico y la utilidad del tratamiento antioxidante con lazaroides en el control del desarrollo de este trastorno.⁹ Estos hallazgos abren nuevas perspectivas en el enfoque terapéutico de esta complicación. Los análisis actuales deben considerar la dirección alternativa de los esfuerzos hacia la búsqueda de compuestos capaces de bloquear los efectores de la respuesta de daño.

SUMMARY

The chronic rejection has become a great challenge to long-term survival of solid organ transplantations. The generation of reactive oxygen species is a relevant consequence of all the phenomena considered as risk factors in this process. This is the reason why the determination of the possible pathogenic role of these chemical species in the vascular changes taking place in late graft failure is of great interest in the light of the present scientific knowledge. The main evidence that make possible to establish a close linking between oxidative damage and the mechanisms involved in intimal hyperplasia that functionally deteriorate transplanted organs in the long run are discussed.

Subject headings: OXIDATIVE STRESS; FREE RADICALS; REACTIVE OXYGEN SPECIES; RISK FACTORS; VASCULAR DISEASES; GRAFT REJECTION/complications; GRAFT REJECTION/physiopathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayry P. Pathophysiology of chronic rejection. *Transplant Proc* 1996;28(6 Suppl 1):7-10.
2. Cecka M. Clinical outcome of renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998;78(1):133-48.
3. Sellke FW, Richter HW, Dunphy G, Azodi M, Ely DL. Twenty-four-hour heart preservation using continuous cold perfusion and copper (II) complexes. *J Surg Res* 1998;80(2):171-6.

4. Gullestad L, Nordal KP, Forfang K, Ihlen H, Hostmark A, Berg KJ, *et al.* Post-transplant hyperlipidaemia: Low-dose lovastatin lowers atherogenic lipids without plasma accumulation of lovastatin. *J Intern med* 1997;242:483-90.
5. Davies MG, Hagen PO. Pathophysiology of vein graft failure. *Eur J Vasc Endovasc surg* 1995;9:7.
6. Saldaña Bernabeu A, García Triana BE, Enamorado Casanova A, García Piñeiro JC. El estrés oxidativo en la fisiopatología del trasplante renal. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999;18(3): (en prensa).
7. Dubey RK, Jackson EK, Rupprecht HD, Sterzel RB. Factors controlling growth and matrix production in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6(1):88-105.
8. First MR. Clinical application of immunosuppressive agents in renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998;78(1):61-76.
9. Davies MG, Dalen H, Hagen PO. Lazaroid therapy (methyllaminochroman: U83836E) reduces vein graft intimal hyperplasia. *J Surg Res* 1996;63:128-36.

Recibido: 21 de abril del 2000. Aprobado: 31 de mayo del 2000.

Dr. *Alberto Saldaña Bernabeu*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental. Municipio Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba.