

Glicocáliz endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional

Jorge Luis Vélez* ^{1,a,b}; Mario Montalvo ^{1,a,c}; Santiago Aguayo ^{1,a}; Pablo Andrés Vélez ^{2,d}; Gustavo Velarde ^{4,d}; Fernando E. Jara González ^{1,a}; Joshuan Barboza-Meca ^{5,e}

RESUMEN

El glicocáliz endotelial es una estructura sin forma definida que recubre la capa luminal del endotelio vascular y que está constituido, principalmente, por tres elementos: proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas. Cumple distintas funciones, como regular la permeabilidad vascular a las moléculas y líquidos, la transducción de las fuerzas mecánicas de tensión y las cascadas de fibrinólisis y coagulación vascular; además, protege de la adhesión leucocitaria, plaquetaria y de patógenos. Los determinantes de lesión del glicocáliz pueden ser de varios tipos, por ejemplo, incremento las fuerzas de tensión, especies reactivas de oxígeno (O₂), aumento, a nivel plasmático, de sustancias como el sodio (hipernatremia), glucosa (hiperglicemia) y colesterol (hipercolesterolemia), y las moléculas proinflamatorias. Cualquiera de las noxas citadas, individualmente o combinadas, lesionan el glicocáliz y la disfunción resultante se expresará clínicamente como disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, paso de lipoproteínas al subendotelio, activación de la coagulación o aumento de la adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio.

Palabras clave: Glicocáliz; Endotelio; Proteoglicanos (DeCS-BIREME).

Endothelial glycocalyx: clinical relevance and translational approach

ABSTRACT

Endothelial glycocalyx is an undefined structure covering the luminal layer of the vascular endothelium and consisting mainly of three elements: proteoglycans, glycosaminoglycans and glycoproteins. It has different functions, such as the regulation of vascular permeability to liquids and molecules; transduction of the mechanical forces of vascular tension; regulation of coagulation and fibrinolysis cascades; and protection of leukocyte, platelet and pathogen adhesion. The determinants of a glycocalyx lesion can be of several types—e.g., increased tensile forces; reactive oxygen (O₂) species; increased plasma level of substances such as sodium (hypernatremia), glucose (hyperglycemia) and cholesterol (hypercholesterolemia); and pro-inflammatory molecules. Any of the above-mentioned noxas, alone or combined, injure the glycocalyx. Its dysfunction will be clinically expressed as endothelial dysfunction, increased vascular permeability, filtration of lipoproteins to the subendothelium, activation of coagulation, or increased adhesion of leukocytes and platelets to the endothelium.

Keywords: Glycocalyx; Endothelium; Proteoglycans (Source: MeSH NLM).

1. Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador.
2. Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.
3. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.
4. Universidad Continental. Lima, Perú.
5. Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.
 - a. Médico especialista en Medicina Crítica.
 - b. Magister en Investigación Clínica y Epidemiología.
 - c. Magister en Epidemiología y Salud Colectiva.
 - d. Médico Posgradista de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.
 - e. Maestría en Investigación Clínica.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

El microscopio electrónico permitió conocer la célula y las estructuras moleculares más pequeñas, nos mostró que la célula (animal y bacteriana) está limitada externamente por una membrana compuesta por mucopolisacáridos denominada glicocáliz⁽¹⁾.

La visualización del glicocáliz en el microscopio es relativamente reciente, y es posible gracias a métodos de fijación como el rojo de rutenio, que genera estabilidad de los grupos aniónicos y conserva los hidratos de carbono y preserva el glicocáliz^(1,2), que ha sido observado en bacterias⁽¹⁾, plaquetas^(3,4), enterocitos⁽⁵⁾, células linfoides⁽⁶⁾, leucocitos⁽⁷⁾ y endotelio vascular.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura sobre la utilidad del glicocáliz endotelial en distintos escenarios de las enfermedades humanas, trasladando los conocimientos básicos a las aplicaciones clínicas.

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos MEDLINE, LILACS y WEB of SCIENCES, con las palabras clave en inglés (glycocalyx, endothelium, proteoglycans) y en español (glicocalix, endotelio, proteoglicanos).

Endotelio vascular

Inicialmente, el endotelio se consideraba como una simple barrera física que separaba la capa media de los vasos y la sangre; hoy se sabe que es una

estructura unicelular que, además de su función mecánica, es el regulador por excelencia de la homeostasis vascular. Sus células producen varias sustancias con diversos efectos: vasodilatador (óxido nítrico, prostaciclina), vasoconstrictor (endotelina, tromboxano A2, anión superóxido), antitrombótico (en la superficie endotelial o glicocáliz: heparán sulfato, peptidoglicano, trombomodulina), regulación de la fibrinólisis (sintetiza el activador e inhibidor del plasminógeno tisular), regulación y crecimiento celular mediante factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, endotelina 1), e inhibición de la proliferación y crecimiento celular (factor de crecimiento transformador beta, óxido nítrico, prostaglandina I2)^(8,9).

Así mismo, el óxido nítrico (NO), es un radical libre de O₂, o una especie reactiva de O₂ (ERO), que tiene la particularidad de regular la producción de ERO a nivel de las mitocondrias de las células endoteliales⁽¹⁰⁾; además, de un importante efecto vasodilatador.

La pérdida de la respuesta fisiológica del endotelio se denomina disfunción endotelial; en ella, las capacidades vasodilatadora, antioxidante y de regulación de la coagulación están afectadas con las consecuencias clínicas inherentes (enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, disfunción eréctil, insuficiencia cardíaca)⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Los factores que determinan disfunción endotelial se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Factores que dañan el glicocáliz endotelial⁽²⁾

Factores de daño del glicocáliz endotelial
▪ Trastornos de las fuerzas mecánicas de tensión
▪ Enzimas: heparinasa, hialuronidasa, neuraminidasa, metaloproteínasa de la matriz, etc.
▪ Especies reactivas de oxígeno
▪ Hipernatremia
▪ Dieta aterogénica (hipercolesterolemia)
▪ Lipoproteínas de baja densidad oxidadas
▪ Hiperglicemia aguda, hiperglicemia crónica, diabetes mellitus I-II
▪ Factor de necrosis tumoral alfa
▪ Hiperhomocisteinemia
▪ Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

La disfunción coronaria es directamente proporcional a la extensión del daño aterosclerótico, a la cantidad de arterias afectadas y al grado de oclusión arterial ⁽¹⁶⁾. Así mismo, el incremento del estrés oxidativo influye en la disfunción endotelial que caracteriza a la diabetes *mellitus* ⁽¹⁷⁾ y a las enfermedades cardiovasculares ⁽¹⁸⁾.

Los distintos factores de riesgo cardiovascular también están asociados a disfunción endotelial y esta es la condición definitiva para el desarrollo posterior de aterosclerosis ⁽¹⁹⁾. La disfunción endotelial juega un rol fundamental en las complicaciones vasculares y renales de la diabetes *miellitus* ⁽²⁰⁾.

En la enfermedad venosa crónica, el aumento de la presión en las venas es proporcional a la generación de diversas moléculas endoteliales proinflamatorias como las moléculas de adhesión leucocito endotelio, como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y la

molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1). Elevaciones importantes de estas sustancias y el incremento concomitante del factor de Von Willebrand diferencia la enfermedad venosa severa de la leve ⁽²¹⁾. Al parecer, el reclutamiento y adhesión leucocitario que inducen son los responsables de la enfermedad venosa ⁽²²⁾.

Glicocálix endotelial

Estructura

Es la capa luminal que recubre el endotelio del árbol vascular (arterias, venas, capilares). Según el método utilizado para la fijación en microscopía electrónica, puede verse de la siguientes formas (Figura 1):

- Rojo de rutenio: como un material amorfo o grumoso.
- Azul alciano: como una malla de finos filamentos.

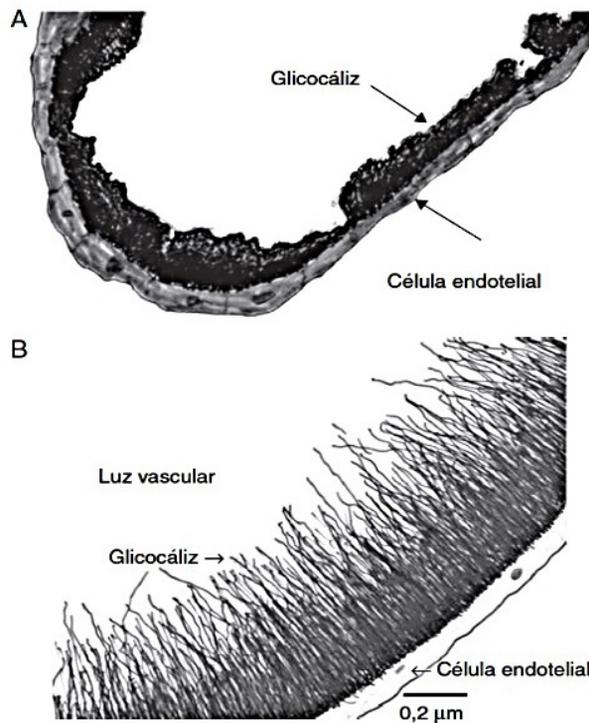


Figura 1. Glicocálix en microscopía electrónica (2). A. Rojo de rutenio y B. Azul de alciano

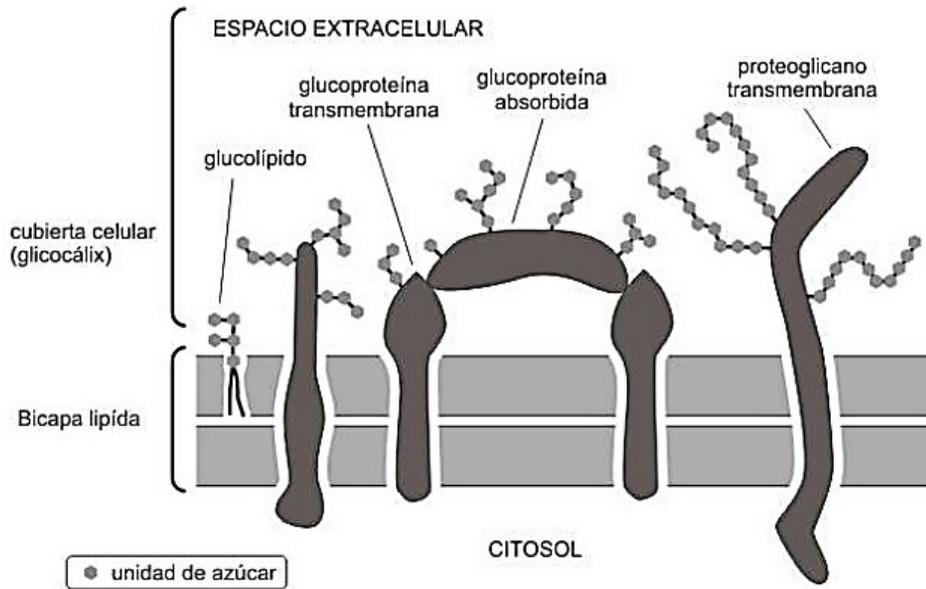


Figura 2. Estructura del glicocálix (67). Nótese la conformación transmembrana de los proteoglicanos y las glicoproteínas, con azúcares (GAG) unidos a nivel de la cubierta celular

Los proteoglicanos son sintetizados en las células endoteliales, los más abundantes son los sindecanos 1, 2 y 4, el glipicano 1 y el perlecano. Son cadenas proteicas con un dominio a nivel del citoplasma de la célula endotelial (sostiene el glicocálix), y otro dominio externo donde se anclan los glucosaminoglicanos, que se producen en las células endoteliales y que, probablemente, a nivel plasmático, se unen al proteoglicano en su dominio externo. Los principales glucosaminoglicanos son heparán sulfato, condritín sulfato, dermatán sulfato y pequeñas cantidades de queratán sulfato.

El ácido hialurónico (hialuronano) que conforma el glicocálix, es un componente abundante en su porción más superficial.

Las glicoproteínas son proteínas cortas de síntesis endotelial, con cadenas laterales de azúcares ramificados que se anclan al citoplasma del endotelio, al igual que los proteoglicanos. Son de dos tipos:

a. Moléculas de adhesión endotelial: se encargan de la señalización celular. Pueden ser selectinas (E, P y L), integrinas y moléculas de adhesión intracelular

(ICAM-1, VCAM-1).

b. Moléculas funcionales que intervienen en la hemostasia, coagulación y fibrinólisis (como el complejo de glicoproteína Ib-IX-V que se une al factor de Von Willebrand).

La fracción luminal del glicocálix que está en contacto directo con la sangre, tiene además incrustadas proteínas plasmáticas como la albúmina, GAG y proteoglicanos de origen plasmático.

Cabe mencionar que el glicocálix es una estructura dinámica, no estática, que depende la interacción de sus constituyentes y el microambiente vascular⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Funciones

Las funciones cardinales del glicocálix están relacionadas con la protección y homeostasis endotelial. Resguarda al endotelio de las fuerzas mecánicas de cizallamiento, controla la permeabilidad al agua, solutos y macromoléculas; además, previene la adhesión plaquetaria y evita, de esta manera, la trombosis. Otras funciones importantes se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Funciones del glicocálix endotelial ⁽²⁾

Funciones del glicocálix
▪ Proteger, sensar y transducir de las fuerzas mecánicas del torrente sanguíneo
▪ Regular la permeabilidad de agua y solutos
▪ Regular la filtración glomerular
▪ Regular la permeabilidad de macromoléculas (proteínas)
▪ Regular el hematocrito capilar y el flujo sanguíneo capilar
▪ Actuar como barrera a la filtración de lipoproteínas
▪ Prevenir la adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio
▪ Regular localmente la coagulación (prevención de trombosis, activación de fibrinolisis)

- **Transducción de fuerzas mecánicas:** El glicocálix es un regulador de las fuerzas mecánicas generadas en el torrente sanguíneo (de tensión o tangenciales) y en las células endoteliales. En el endotelio, las fuerzas de tensión (estáticas o pulsátiles) provocan la liberación del NO, el glicocalix lo degrada previamente por lisis enzimática (hialuronidasa, heparinasa) y evita este fenómeno ⁽³¹⁾, lo que demuestra la relevancia del glicocálix.
- **Las fuerzas de tensión excesivas** causan una torsión del dominio intracitoplasmático de los proteoglicanos, que se transmite al citoesqueleto cortical de actina en la célula endotelial ^(32,33). Las fuerzas de tensión normales son un factor de bienestar del glicocálix ya que incrementan la síntesis de hialuronano y GAG sulfatados ⁽³⁴⁻³⁶⁾.
- **Regulación de la permeabilidad:** El glicocálix interviene en las modificaciones de permeabilidad del agua ante las fuerzas de tensión, evita el edema y regula la filtración de proteínas ⁽³⁷⁻⁴¹⁾. Al aportar sodio (Na) en grandes cantidades, se observó disminución del grosor del glicocálix, esto permitió ingreso masivo de Na a las células endoteliales produciendo rigidez vascular y disminución de la síntesis del NO ⁽⁴²⁾, esto explicaría por qué el consumo de sal agravaría y perpetuaría la rigidez vascular en pacientes con hipertensión arterial ⁽⁴³⁾. A nivel renal, el glicocálix es la primera capa de cuatro que determinan la selectividad en el filtrado glomerular (glicocálix, endotelio fenestrado, membrana basal glomerular, podocitos) ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.
- **Adhesión de leucocitos e inflamación:** Lesionar intencionalmente el glicocálix con heparinasa genera incremento de la adhesión leucocitaria ^(47,48). El ácido hialurónico participa en la dinámica de los neutrófilos cuando interactúa con el contrarreceptor CD44 de adhesión estimulado por en TNF alfa ⁽⁴⁹⁾. Las citocinas proinflamatorias lesionan el glicocálix y aumentan la permeabilidad vascular a las macromoléculas. Henry y Duling ⁽⁵⁰⁾ infundieron TNF alfa en el músculo cremasteriano de hámster, demostraron disminución del grosor endotelial, penetración transcápilar de macromoléculas como albúmina, dextranos 70 y 580 e inmunoglobulina G y adhesión leucocitaria incrementada. Se postula que la degradación del glicocálix está dado por proteasas (como la metaloproteinasa de matriz, MMP) que se almacena en vesículas de la célula endotelial y que tiene afinidad por el heparán sulfato y sindecano-1, esto desnudaría el endotelio y expondría moléculas de adhesión como el ICAM-1 y el VCAM-1. Este aspecto es relevante, ya que es el paso inicial de la diapedésis leucocitaria e inflamación vascular ⁽⁵¹⁾. Un dato a favor del concurso de las MMP en la degradación del glicocálix es su recuperación y estabilización tras la administración de doxiciclina una tetraciclina que inhibe la activación de las MMP ^(52, 53). El fenómeno isquemia reperfusión también disminuye el grosor del glicocálix e incrementa la adhesión leucoctaria ⁽⁵⁴⁾.
- **Coagulación:** La lesión y pérdida de sustancia del glicocálix incrementa la adhesión plaquetaria, también expone al heparán sulfato que activa un efecto anticoagulante local al inducir producción de antitrombina e inhibir el factor Xa de la coagulación. El dermatán sulfato ejerce un efecto antitrombótico al interactuar con el cofactor II de la heparina (HC II), esto inactiva directamente a la trombina, por ende paraliza la cascada de la coagulación.
- **Regulación del hematocrito y flujo capilar ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾:** El glicocálix regula la concentración de eritrocitos a nivel capilar, al lesionarlo (con heparinasa) se produce

una elevación sostenida del hematocrito capilar y se pierde el efecto Fharæus Lindquist (efecto del diámetro del vaso sobre el riego sanguíneo) ^(58,59).

Experimentalmente, se ha encontrado que la hiperglicemia aguda, además de lesionar el glicocáliz

incrementando su permeabilidad, también disminuye la densidad capilar con flujo sanguíneo efectivo.

Luego de señalar las funciones del glicocáliz, es evidente que su disrupción genere consecuencias clínicas que se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3. Consecuencias biológicas del deterioro del glicocáliz endotelial ⁽²⁾

Consecuencias del deterioro del glicocáliz endotelial
▪ Edema pericapilar
▪ Aumento de la permeabilidad a macromoléculas
▪ Aumento del hematocrito capilar
▪ Disfunción del endotelio
▪ Disminución de la liberación de óxido nítrico en respuesta a las fuerzas de tensión
▪ Filtración de lipoproteínas (LDL) al espacio subendotelial
▪ Adhesión de leucocitos al endotelio
▪ Adhesión de plaquetas al endotelio
▪ Activación de la coagulación plasmática

Enfoque traslacional

Es menester extrapolar los conceptos y conocimientos sobre el glicocáliz y potenciales blancos terapéuticos, para su uso clínico. Citamos algunas enfermedades en las cuales la lesión endotelial, es decir, del glicocáliz, tiene un rol cardinal en la fisiopatología:

- Diabetes: El factor de daño endotelial es la hiperglicemia, el blanco clínico sería la restauración del glicocáliz, para ello se administra el fármaco sulodexide (mezcla de heparina, dermatán sulfato y condritín sulfato) que inhibe la heparanasa y a la MMP. Los resultados en diabéticos tipo II han sido alentadores ⁽⁶⁰⁾.
- Isquemia: El daño del glicocáliz se da tanto por la isquemia, como por la reperfusión posterior, por lo que se plantea la medición de GAG para determinar el grado de lesión endotelial. Se utilizan fármacos que regeneran el glicocáliz como el suledoxide ya citado ⁽⁶¹⁾. Se verifica disminución del área de infarto, de las concentraciones de proteína C reactiva y de moléculas de adhesión intracelular en el área de miocardio.
- Sepsis: El daño al glicocáliz es producido por

un estado inflamatorio sistémico que lleva a sobreexpresión de las moléculas de adhesión intracelular ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ y activación de la heparanasa ^(65, 66). Cualquiera de estas dos vías podría ser modificada farmacológicamente y comprobar si disminuye la trombosis microvascular, la fuga capilar que entre otros son determinantes independientes de falla multiorgánica.

- Aterosclerosis: Se busca, principalmente, restaurar el glicocáliz disminuyendo la acumulación de colesterol y plaquetas (estatinas y aspirina respectivamente), y a nivel experimental se está usando albúmina, heparán sulfato, condritín sulfato y rhamnan sulfato (similar al heparán sulfato) para restaurar el endotelio y glicocáliz lesionado.

En conclusión, el estudio y comprensión del rol clínico del glicocáliz endotelial abre una nueva línea de investigación, que puede tener una utilidad dual, al emplear algunos de sus componentes como biomarcadores de severidad, y también, al desarrollar fármacos que logren la restauración del glicocalix para mejorar el desenlace de diversas enfermedades que tienen en común el daño endotelial.

Contribución de los autores:

Jorge Luis Vélez, Mario Montalvo, Santiago Aguayo, Pablo Andrés Vélez y Gustavo Velarde han participado en la concepción y diseño del artículo, recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final, convocatoria de pacientes y aporte de material de estudio.

Joshuan J. Barboza-Meca ha participado en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final, convocatoria de pacientes y aporte de material de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Echandi K, Hernández F. Comparación de dos métodos de fijación para la estabilización de glicocálix bacteriano. *Rev Biomed.* 1998; 9(1): 7-11.
- Fрати-Munari AC. Importancia médica del glicocálix endotelial. *Arch Cardiol Méx.* 2013; 83(4): 303-12.
- Behnke O. Electron microscopical observations on the surface coating of human blood platelets. *J Ultrastruct Res.* 1968; 24(1): 51-69.
- O'Brien JR. Some effects of mucopolysaccharide stains on platelet aggregation. *J Clin Pathol.* 1970; 23(9): 784-8.
- Boom A, Daems WT, Luft JH. On the fixation of intestinal absorptive cells. *J Ultrastruct Res.* 1974; 48(3): 350-60.
- Rosenfeld C, Paintrand M, Choquet C, Venuat AM. Cyclic variations in the ruthenium red stained coat of cells from a synchronized human lymphoblastoid line. *Exp Cell Res.* 1973; 79(2): 465-8.
- Maksimenko AV, Turashev AD. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation. *Biochem Res Int.* 2012; 2012: 859231.
- Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med.* 1995; 333(4): 251-3.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23(1): 7-17.
- Zhang DX, Gutterman DD. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(5): H2023-31.
- Vanhoutte PM. Ageing and endothelial dysfunction. *Eur Heart J Suppl.* 2002; 4(Suppl. A): 8-17.
- Zeiber AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation.* 1995; 92(5): 1094-100.
- Quyyumi AA, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S, Panza JA, Cannon RO. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia. Comparison of acetylcholine and substance P. *Circulation.* 1997; 95(1): 104-10.
- Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23(2): 233-46.
- Tani C, Mosca M, d'Ascanio A, Versari D, Viridis A, Ghiadoni L, et al. Chronic inflammation and endothelial dysfunction: analysis of a cohort of patients with SLE and UCTD. *Reumatismo.* 2006; 58(3): 212-8.
- Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997; 129(1): 111-8.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(6): 1615-25.
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009; 73(3): 411-8.
- Avogaro A, Fadini GP, Gallo A, Pagnin E, De Kreutzenberg S. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardioasc Dis.* 2006; 16(Suppl.1): S39-45.
- Karalliedde J, Gnudi L. Endothelial factors and diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2011; 34(Suppl.2): S291-6.
- Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 15(4): 342-9.
- Nash GB, Buckley CD, Rainger EG. The local physicochemical environment conditions the proinflammatory response of endothelial cells and thus modulates leukocyte recruitment. *FEBS Lett.* 2004; 569(1-3): 13-7.
- Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc.* 1966; 25(6): 1773-83.
- Van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res.* 2003; 92(6): 592-4.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Van Zandvoort M, Oude Egbrink M. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007; 454(3): 345-59.
- Yen WY, Cai B, Zeng M, Tarbell JM, Fu BM. Quantification of the endothelial surface glycocalyx on rat and mouse blood vessels. *Microvasc Res.* 2012; 83(3): 337-46.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, Broekhuizen LN, Kastelein JJ, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol.* 2008; 104(3): 845-52.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JBL, Kastelein JJ, Stroes ES. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16(5): 507-11.
- Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J Intern Med.* 2006; 259(4): 339-50.
- Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010; 87(2): 300-10.
- Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res.* 2003; 93(10): e136-42.
- Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JA, et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-

- induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(2): H722-6.
33. Thi MM, Tarbell JM, Weinbaum S, Spray DC. The role of the glycocalyx in reorganization of the actin cytoskeleton under fluid shear stress: a "bumper-car" model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(47): 16483-8.
 34. Arisaka T, Mitsumata M, Kawasumi M, Tohjima T, Hirose S, Yoshida Y. Effects of shear stress on glycosaminoglycan synthesis in vascular endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 748: 543-54.
 35. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med.* 2006; 259(4): 393-400.
 36. Barakat AI. Dragging along: the glycocalyx and vascular endothelial cell mechanotransduction. *Circ Res.* 2008; 102(7): 747-8.
 37. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278(4): H1177-85.
 38. Van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(6): H2848-56.
 39. Van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Charge modification of the endothelial surface layer modulates the permeability barrier of isolated rat mesenteric small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289(6): H2503-7.
 40. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res.* 2007; 73(3): 575-86.
 41. Lopez-Quintero SV, Amaya R, Pahakis M, Tarbell JM. The endothelial glycocalyx mediates shear-induced changes in hydraulic conductivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 296(5): H1451-6.
 42. Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, Korte S, Schillers H, Kliche K, et al. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflugers Arch.* 2011; 462(4): 519-28.
 43. Kusche-Vihrog K, Oberleithner H. An emerging concept of vascular salt sensitivity. *F1000 Biol Rep.* 2012; 4: 20.
 44. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res.* 1997; 53(1): 1-13.
 45. Rostgaard J, Qvortrup K. Sieve plugs in fenestrae of glomerular capillaries-site of the filtration barrier?. *Cells Tissues Organs.* 2002; 170(2-3): 132-8.
 46. Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci.* 2004; 19: 7-10.
 47. Desjardins C, Duling BR. Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol.* 1990; 258(3Pt.2): H647-54.
 48. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol.* 2005; 99(4): 1471-6.
 49. Butler LM, Rainger GE, Nash GB. A role for the endothelial glycosaminoglycan hyaluronan in neutrophil recruitment by endothelial cells cultured for prolonged periods. *Exp Cell Res.* 2009; 315(19): 3433-41.
 50. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279(6): H2815-23.
 51. Lipowsky HH. Protease activity and the role of the endothelial glycocalyx in inflammation. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011; 8(1): 57-62.
 52. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation -and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286(5): H1672-80.
 53. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrix metalloprotease activity with doxycycline. *Microcirculation.* 2009; 16(8): 657-66.
 54. Lipowsky HH, Gao L, Lescanic A. Shedding of the endothelial glycocalyx in arterioles, capillaries, and venules and its effect on capillary hemodynamics during inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301(6): H2235-45.
 55. Iacoviello L, D'Adamo MC, Pawlak K, Polishchuck R, Wollny T, Buczek W, et al. Antithrombotic activity of dermatan sulphates, heparins and their combination in an animal model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost.* 1996; 76(6): 1102-7.
 56. Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology.* 2002; 12(9): R117-25.
 57. Tovar AMF, De Mattos DA, Stelling MP, Sarcinelli-Luz BS, Nazareth RA, Mourão PA. Dermatan sulfate is the predominant antithrombotic glycosaminoglycan in vessel walls: implications for a possible physiological function of heparin cofactor II. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1740(1): 45-53.
 58. Tollefsen DM. Heparin cofactor II modulates the response to vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(3): 454-60.
 59. He L, Giri TK, Vicente CP, Tollefsen DM. Vascular dermatan sulfate regulates the antithrombotic activity of heparin cofactor II. *Blood.* 2008; 111(8): 4118-25.
 60. Sieve I, Münster-Kühnel AK, Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018; 100: 26-33.
 61. Stepan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res.* 2011; 165(1): 136-41.
 62. Chen G, Wang D, Vikramadithyan R, Yagyu H, Saxena U, Pillarisetti S, et al. Inflammatory cytokines and fatty acids regulate endothelial cell heparanase expression. *Biochemistry.* 2004; 43(17): 4971-7.
 63. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Mosc).* 2008; 73(7): 751-62.
 64. Gunst J, Derese I, Aertgeerts A, Ververs E-J, Wauters A, Van den Berghe G, et al. Insufficient autophagy contributes to mitochondrial dysfunction, organ failure, and adverse outcome in an animal model of critical illness. *Crit Care Med.* 2013; 41(1): 182-94.
 65. Goldberg R, Meirovitz A, Hirshoren N, Bulvik R, Binder A, Rubinstein AM, et al. Versatile role of heparanase in inflammation. *Matrix Biol.* 2013; 32(5): 234-40.
 66. Goodall KJ, Poon IK, Phipps S, Hulett MD. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS One.* 2014; 9(10): e109596.

67. Lorenzo Corchón A. El glicocáliz o cubierta celular [Internet]. Disponible en: <https://www.asturnatura.com/articulos/envoltura-celular/membrana-plasmatica-glucocalix.php>. ISSN 1887-5068.

Exención de responsabilidad: Los autores confirman que el contenido clínico, diagnóstico y terapéutico del reporte de caso son producto del escrutinio médico aplicado al paciente y son responsabilidad estrictamente de los profesionales involucrados en la publicación de este reporte de caso.

Fuentes de financiamiento

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Correspondencia:

Jorge Luis Vélez

Dirección: Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador Iquique N14-121 y Sodiro - Itchimbía. El Dorado, Ecuador,

Teléfono: (593-02) 2528 690

Correo electrónico: jorgeluisvelez13@hotmail.com; jlvelez@uce.edu.ec

Recibido: 14 de febrero de 2019.

Evaluado: 04 de mayo de 2019.

Aprobado: 25 de mayo de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Jorge Luis Vélez

 <https://orcid.org/0000-0002-6956-4475>

Mario Montalvo

 <https://orcid.org/0000-0003-2987-7095>

Santiago Aguayo

 <https://orcid.org/0000-0003-4919-5497>

Pablo Andrés Vélez

 <https://orcid.org/0000-0002-6392-3895>

Gustavo Velarde

 <https://orcid.org/0000-0002-6530-1280>

Fernando E. Jara González

 <https://orcid.org/0000-0003-2132-7187>

Joshuan Barboza-Meca

 <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>