

Glicocálix: estructura, composición, funciones y factores que lo lesionan

Raúl Carrillo Esper^{a,b}, Rebeca Estela Melgar Bieberach^{a,*}, Anilú Sarahi Jacinto Flores^a, Mauricio Tapia Salazar^a, Ángela Nallely Campa Mendoza^a

Resumen

El glicocálix endotelial o glucocálix, es una estructura descrita por primera vez en el año 1966 por Luft J. H. Esta es dinámica y tapiza el endotelio vascular. Es rica en carbohidratos, específicamente proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas, los cuales se encuentran dispuestos en red y son sintetizados en la célula endotelial.

Participa en el mantenimiento de la integridad vascular, y desempeña una función fundamental en la regulación de la resistencia y la permeabilidad vascular, la filtración glomerular, la permeabilidad de macromoléculas, el mantenimiento del hematócrito capilar y el flujo sanguíneo capilar, las cascadas de fibrinólisis y la coagulación vascular.

Su descubrimiento y estudio ha permitido la revisión del principio clásico de Starling. Es de importancia para todo el personal de salud, conocer su estructura, composición, funciones y factores que desencadenan sus destrucción y mal funcionamiento, así como los blancos terapéuticos desde una perspectiva clínica.

^aInstituto Nacional de Rehabilitación. Centro Nacional de Investigación y Atención en Quemados. Ciudad de México, México.

^bHospital HMG. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: Rebeca Estela Melgar Bieberach. Correo electrónico: rebecaestela@gmail.com

Palabras clave: Endotelio; disfunción endotelial; glicocálix; proteoglicanos.

Glycocalyx: Structure, Composition, Functions and Factors that Injure it

Abstract

The endothelial glycocalyx, is a structure first described in 1966 by Luft J. H. It is dynamic and covers the vascular endothelium. It is rich in carbohydrates, specifically proteoglycans, glycosaminoglycans and glycoproteins, which are arranged in a network and are synthesized in the endothelial cell.

It participates in the maintenance of vascular integrity and plays a fundamental role in the regulation of vascular resistance and permeability, glomerular filtration, macromolecule permeability, maintenance of capillary hematocrit and capillary blood flow, fibrinolysis cascades and vascular coagulation.

Its discovery and study have allowed the revision of the classic Starling principle. It is important for all health personnel to know its structure, composition, functions and factors that trigger its destruction and malfunction, as well as therapeutic targets from a clinical perspective.

Keywords: Endothelium; endothelial dysfunction; glycocalyx; proteoglycans.



Foto: DStudio/FreePress

INTRODUCCIÓN

La segunda pandemia de cólera inició en el año 1829 en Persia, Afganistán, Bujará y Oremburgo, alcanzando posteriormente a Irán y Azerbaiyán. Desde allí se desplegó por todo el Oriente Próximo.

Fue en 1831 que, en este escenario, el doctor William Brooke O'Shaughnessy¹, en Irlanda, también afectada por la pandemia, describió el aspecto “más oscuro y espeso de la sangre” en pacientes con cólera, lo que dio pie al posterior desarrollo de las soluciones de administración intravenosa que serían utilizadas en los años siguientes en la reanimación hídrica de los enfermos. Sin embargo, no fue hasta 1966 que Luft describió la fina estructura capilar y la capa endocapilar del sistema circulatorio, actualmente ampliamente estudiada y denominada glicocálix (**figura 1**).

Se ha demostrado la existencia del glicocálix en la estructura de bacterias, plaquetas, leucocitos, células de la mucosa intestinal, células linfoblastoides además del endotelio vascular.

El descubrimiento y estudio del glicocálix, ha

permitido la revisión del principio clásico de Starling, y ha motivado la elaboración de uno que explique mejor el flujo de solventes y solutos a través de la barrera endotelial².

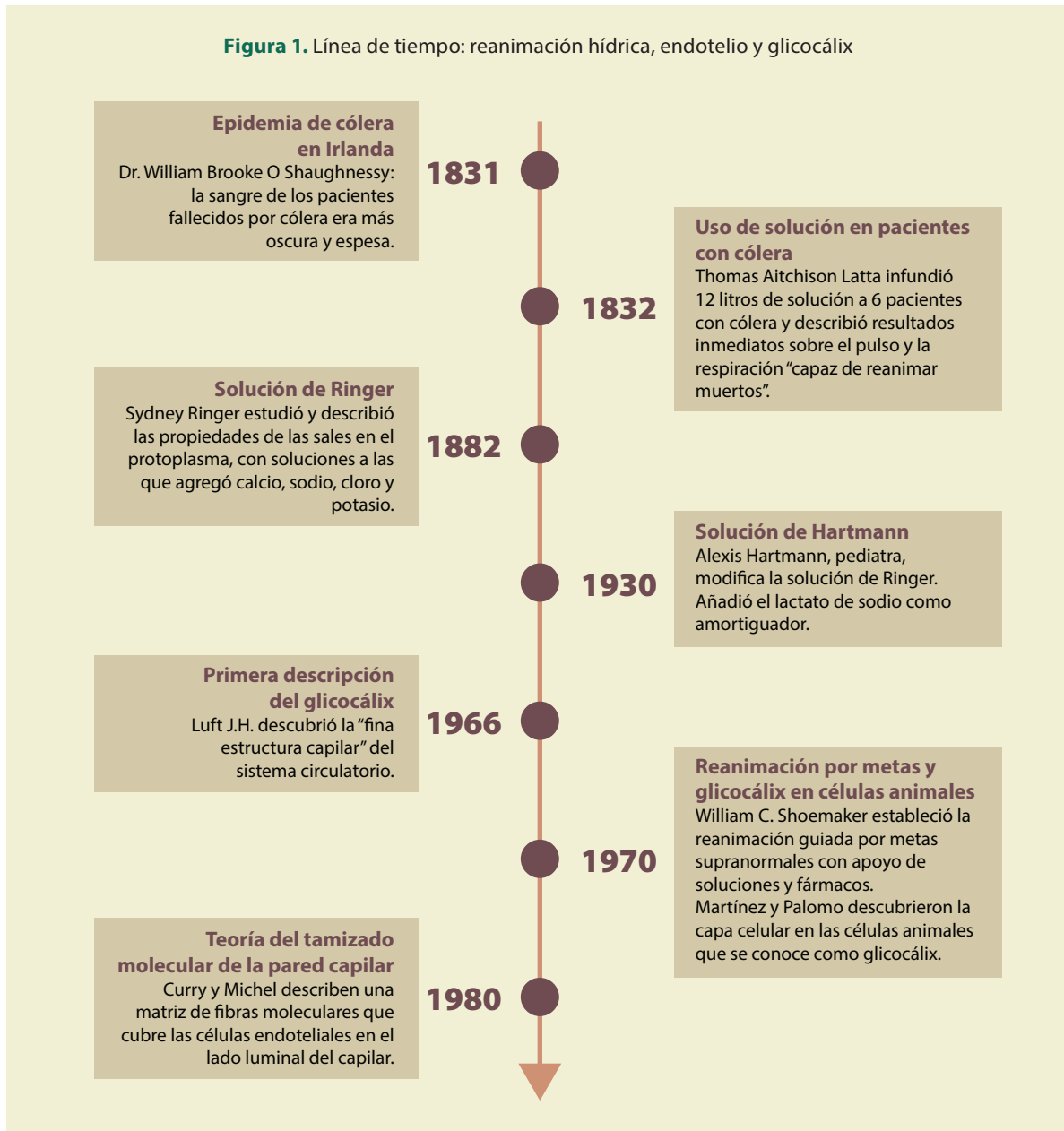
La presente revisión de la literatura existente busca presentar al lector los puntos más relevantes sobre esta estructura tan importante para la homeostasis vascular.

ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular es una capa unicelular que actúa como frontera mecánica de separación entre el vaso sanguíneo y la sangre, y es además el regulador por excelencia de la homeostasis vascular³; tapiza el interior de arterias, venas y capilares⁴; y es altamente selectivo y metabólicamente muy activo⁵.

Las células endoteliales producen sustancias con múltiples funciones de crucial importancia. Entre ellas están el óxido nítrico y la prostaciclina, que tiene efecto vasodilatador; la endotelina, el tromboxano A2 y el anión superóxido, con acción vasoconstrictora; el heparán sulfato y la trombo-

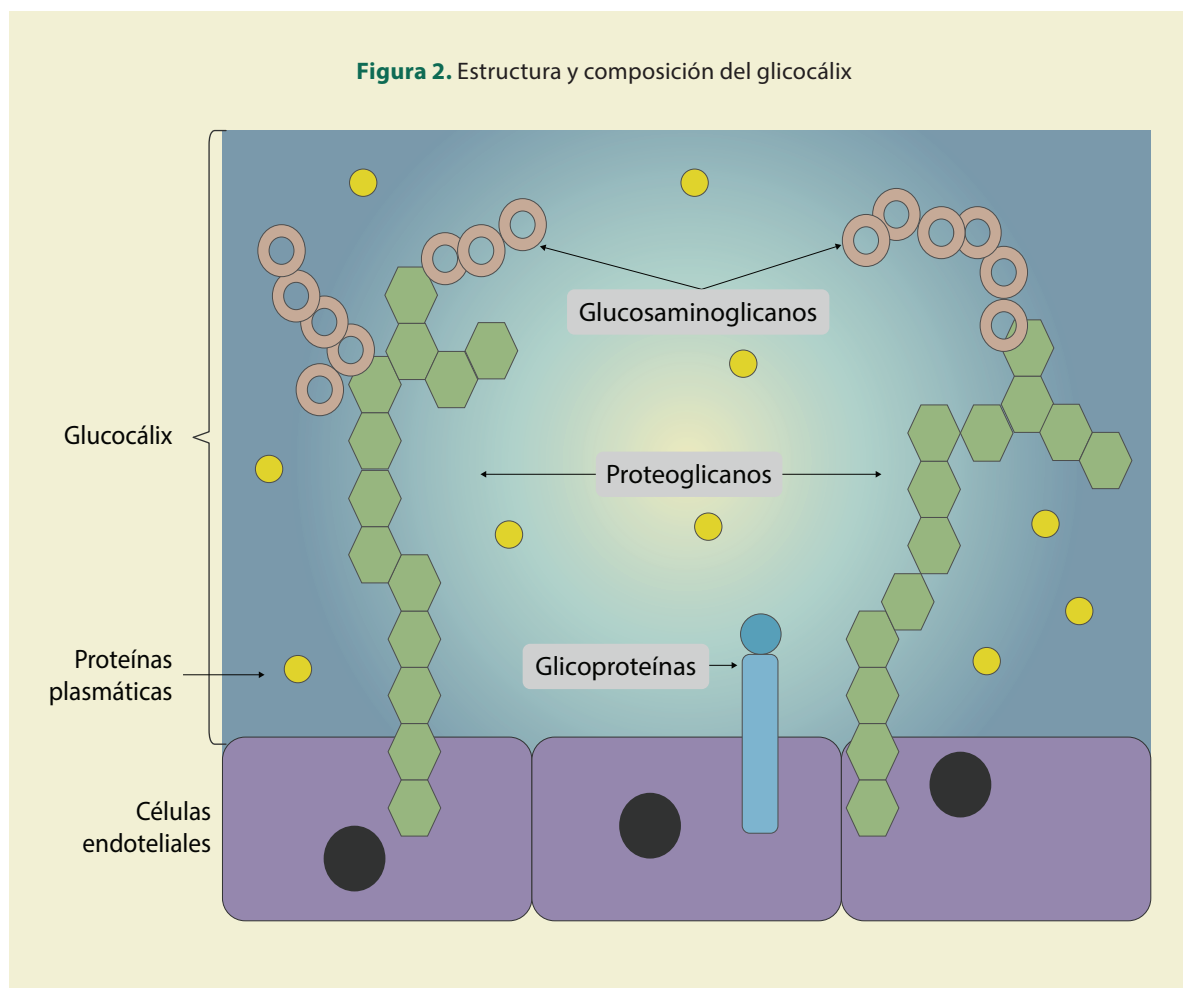
Figura 1. Línea de tiempo: reanimación hídrica, endotelio y glicocálix



modulina con efecto antitrombótico y el activador e inhibidor del plasminógeno tisular, con función de regulación de la fibrinólisis, entre otras³.

La disfunción endotelial o pérdida de la respuesta fisiológica del endotelio vascular, afecta su capacidad vasodilatadora, antioxidante y de regulación de la coagulación. Esta se caracteriza por una biodisponibilidad reducida de óxido nítrico,

estrés oxidante aumentado, expresión aumentada de factores protrombóticos y proinflamatorios y una vasorreactividad aumentada⁵. Esta condición tiene consecuencias clínicas, como enfermedad vascular cerebral, enfermedad coronaria, disfunción eréctil, insuficiencia cardíaca y complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus³. También se ha identificado disfunción endotelial en el tabaquismo,

Figura 2. Estructura y composición del glicocálix

la dislipidemia, síndrome metabólico, hiperhomocisteinemia y enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo⁶.

ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DEL GLICOCÁLIX

Hace más de 50 años, Luft J. H., observó el glicocálix con la ayuda del microscopio electrónico⁷. Esta es una estructura dinámica, que tapiza el endotelio vascular y es rica en carbohidratos dispuestos en red, específicamente proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas⁸. Su disposición multicapa reduce el contacto de la célula endotelial con los componentes sanguíneos celulares y macromoleculares⁴.

La síntesis del glicocálix es un proceso complejo que involucra múltiples vías enzimáticas⁴. Los 3 componentes principales del glicocálix son los proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas, todos sintetizados en las células endoteliales (figura 2).

Proteoglicanos

Son cadenas proteicas que contienen un dominio citoplasmático que sostiene el glicocálix y otro externo donde se anclan las moléculas de glucosaminoglicanos. Los más abundantes son los sindecanos 1, 2 y 4, el glipicano 1 y el perlecano³.

Cada sindecan consta de un dominio extracelular que contiene glucosaminoglicanos, sitios de fijación, un dominio transmembrana de un solo

paso y un dominio citoplasmático corto que incluye sitios de fosforilación⁴. Estos intervienen en fenómenos de señalización celular, unión celular y organización del citoesqueleto.

Específicamente el sindecán 1 participa en los procesos de proliferación y migración celular, así como en la interacción de la célula con la matriz extracelular mediante receptores específicos. Parece tener un papel fundamental en la modulación de las interacciones leucocito-endotelio y en la extravasación de los leucocitos, así como en la actividad de las citoquinas y los distintos factores de crecimiento⁹.

Glucosaminoglicanos

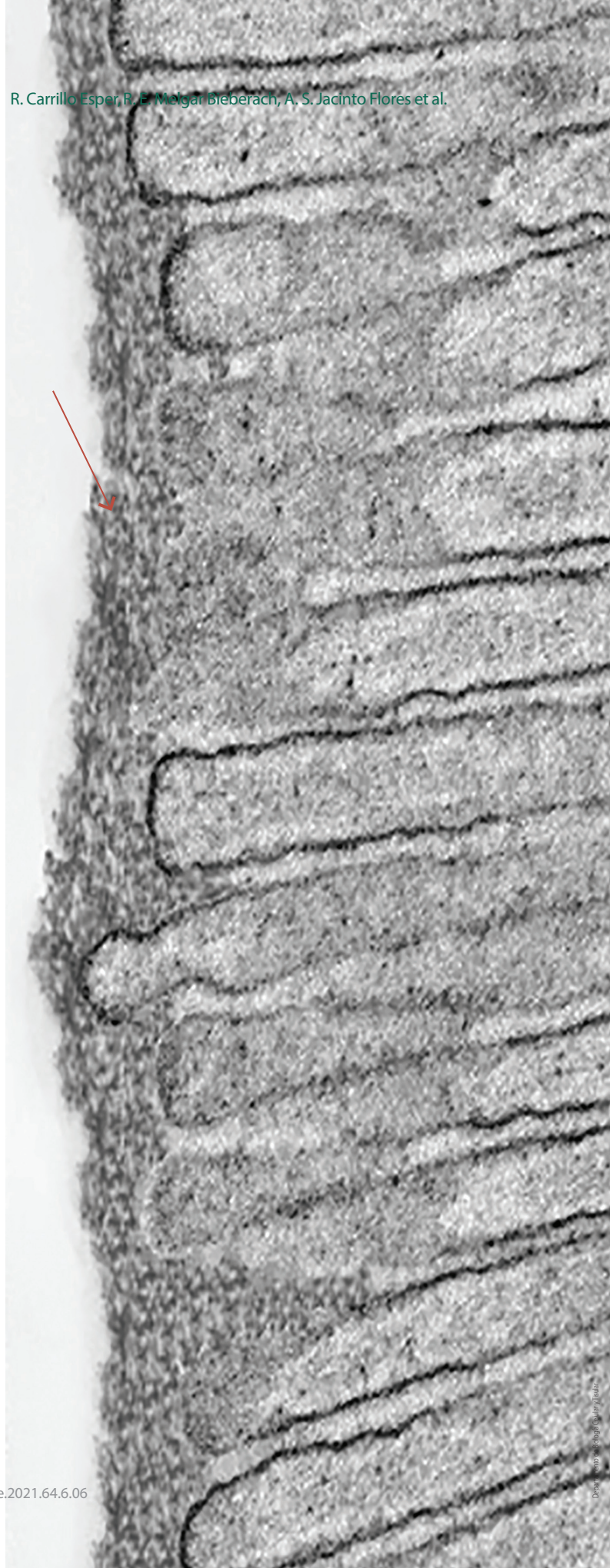
Se unen al proteoglucano en el dominio externo, siendo los principales heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y queratán sulfato. El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano no sulfatado y sin núcleo proteico, que se encuentra de manera abundante en la porción más superficial del glicocálix^{3,4}.

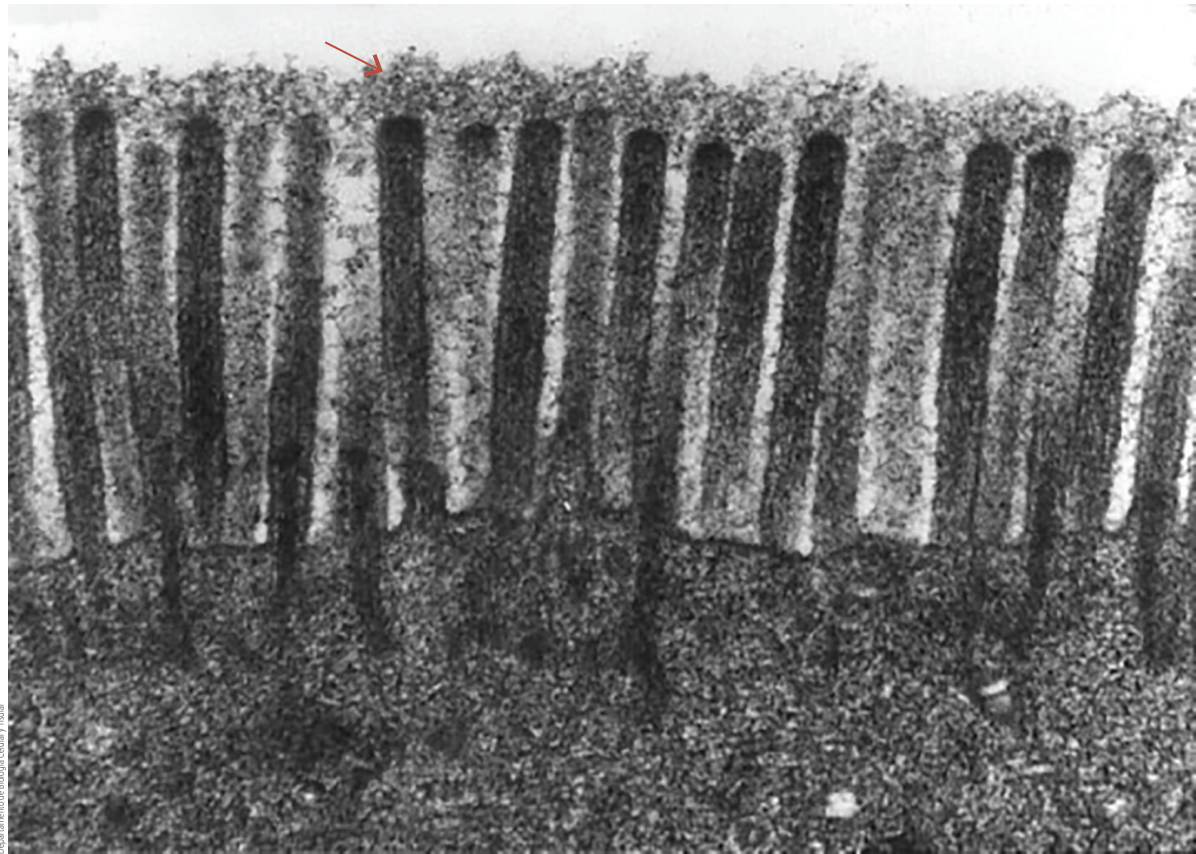
Glicoproteínas

Son proteínas cortas con cadenas laterales de azúcares ramificados que se anclan al citoplasma endotelial y son de 2 tipos: moléculas de adhesión endotelial (selectinas, integrinas, moléculas de adhesión intracelular como ICAM, VCAM) y complejos funcionales que regulan la coagulación, fibrinólisis y hemostasia (complejo de glicoproteína Ib-IX-V que se une al factor de Von Willebrand)³.

FUNCIONES DEL GLICOCÁLIX

El glicocálix tiene funciones de regulación de la permeabilidad vascular a las moléculas y líquidos (agua y solutos), la filtración glomerular, la permeabilidad de macromoléculas (proteínas), hematócrito capilar y flujo sanguíneo capilar, la coagulación (localmente), y las cascadas de fibrinólisis y coagulación vascular. Además, previene la adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio y funciona como barrera a la filtración de lipoproteínas, sin embargo, una de sus funciones más importantes es la de modulador entre las fuerzas mecánicas tangenciales del torrente sanguíneo y las células del endotelio vascular³.





Regulación de la permeabilidad

El glicocáliz es mediador de los cambios de permeabilidad del agua ante las fuerzas de tensión, evitando el edema y regulando la filtración de proteínas, para lo que son de primordial importancia las cargas negativas de los glucosaminoglicanos¹⁰. Esta carga negativa repele las moléculas cargadas negativamente, así como a los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas⁴.

El glicocáliz regula la permeabilidad vascular de 2 maneras: creando un filtro pasivo sobre las uniones célula-célula y actuando como una plataforma de señalización que regula activamente la integridad de la unión; como filtro molecular creando una barrera de permeabilidad pasiva al formar un andamio de polímeros en la pared vascular, al que las proteínas del suero se integran¹⁰.

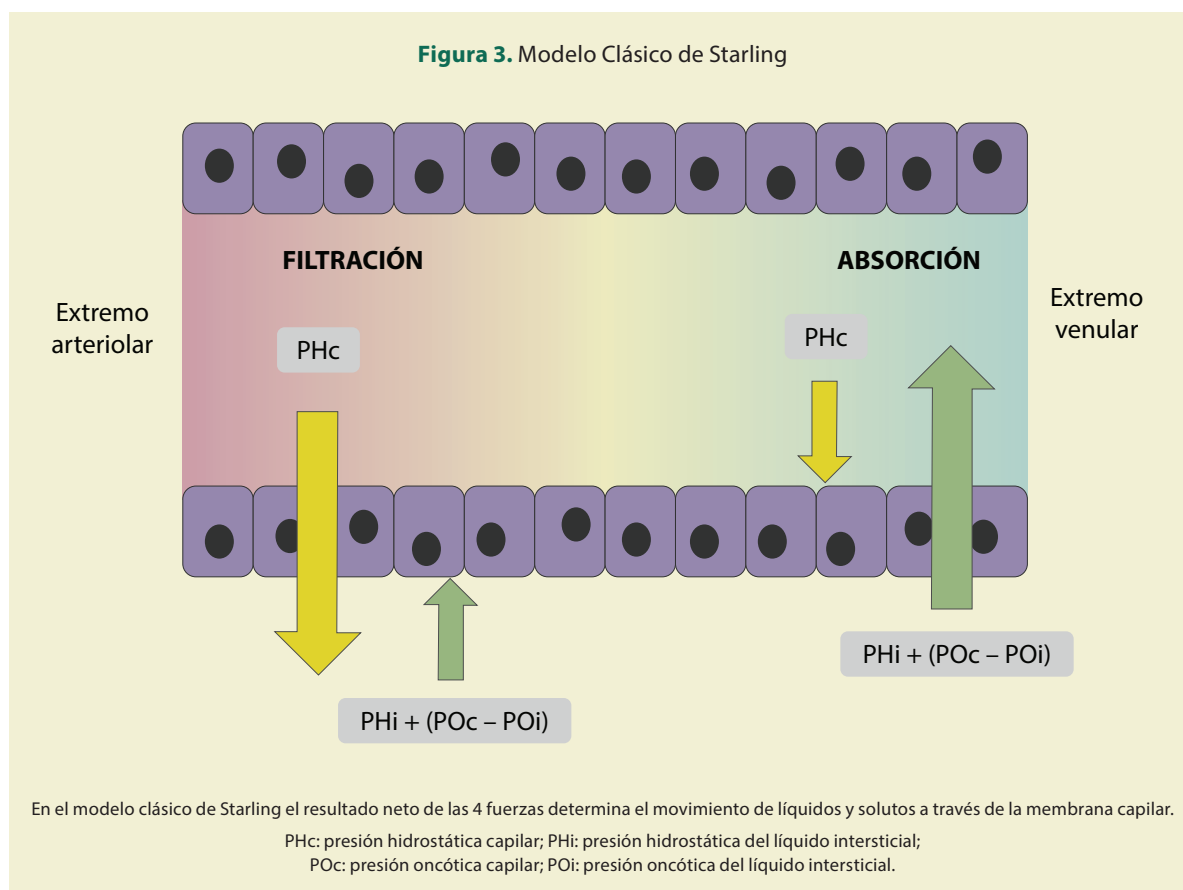
Las macromoléculas mayores de 70 kDa están excluidas de la estructura de malla estrecha del glicocáliz. La albúmina (67 kDa), a pesar de su carga

negativa y por su carácter anfótero, en pH neutro, se une fuertemente al glicocáliz. Debido a esta unión, la conductividad hidráulica a través de la barrera vascular se reduce⁴.

Transducción de fuerzas mecánicas

El endotelio se encuentra expuesto constantemente a diferentes fuerzas mecánicas y hemodinámicas. Las fuerzas radiales causadas por la presión intravascular, las fuerzas tangenciales en la pared del vaso, y las fuerzas de corte axial causadas por la fricción de la sangre que fluye contra la pared vascular⁴. Las fuerzas de tensión excesivas provocadas por el torrente sanguíneo, causan una torsión del dominio intracitoplasmático de los proteoglicanos, lo que se transmite al citoesqueleto cortical de actina en la célula endotelial. Esto desencadena la liberación de óxido nítrico.

Las fuerzas de cizallamiento, típicas de los segmentos rectos de las arterias, protegen frente a es-

Figura 3. Modelo Clásico de Starling

tímulos aterogénicos, a diferencia de un flujo sanguíneo bajo, flujo oscilatorio u otros patrones de flujo que impliquen cambios en la dirección y la magnitud del flujo, los cuales inducen un estado proinflamatorio y protrombótico, caracterizado por proliferación y muerte celular⁴.

EL GLICOCÁLIX Y EL MODELO DE STARLING

Durante mucho tiempo, se ha asumido ampliamente, que las fuerzas oncóticas que impulsan los fluidos a través de los vasos están determinadas por la diferencia en la concentración de proteínas plasmáticas entre la luz del vaso y el tejido¹¹. Se desconocía la existencia del glicocáliz y, por ende, su papel clave en este intercambio de fluidos. Entender su función permitió renovar la ecuación de Starling.

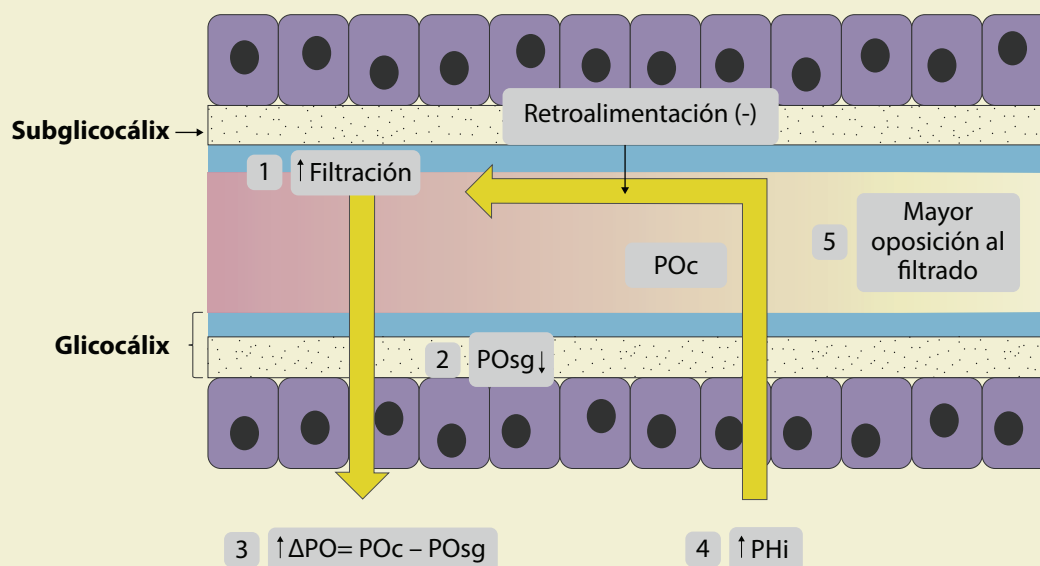
En el modelo clásico de Starling se describen 4 fuerzas que actúan a nivel del capilar. La presión hidrostática del capilar (PHc), presión hidrostática

del líquido intersticial (PHi), la presión oncótica (coloidosmótica) del capilar (POc), y la presión oncótica del líquido intersticial o del intersticio (POi).

Cada una de estas fuerzas exhibe una magnitud y un sentido. La fuerza resultante es la que determina si el agua sale a través del endotelio, se filtra, o si el agua ingresa a través del endotelio desde el intersticio hacia el espacio intravascular, se absorbe (**figura 3**).

En el nuevo modelo, el subglicocáliz es el espacio entre el glicocáliz y el endotelio, y este es pobre en proteínas. La presión oncótica del líquido intersticial es sustituida por la presión del subglicocáliz (POsg). Es la presión oncótica de dicho espacio, la que determina la diferencia entre presión oncótica capilar y del subglicocáliz (ΔPO), y no la POi. Tanto la PHi como la POsg son dinámicas y cambian según el flujo de agua desde o hacia el intersticio.

Bajo este nuevo propuesto, la absorción ocu-

Figura 4. Nuevo modelo en el escenario de aumento de la filtración

En el nuevo modelo se integra la existencia del subglicocálix. Al aumentar la filtración, esta lava el subglicocálix, disminuyendo su presión oncótica (POsg) y aumentando la diferencia de presión oncótica entre el capilar y el subglicocálix ($\Delta PO = POc - POsg$). A su vez, la filtración genera aumento en la presión hidrostática del intersticio (PHi), lo que generará mayor oposición al filtrado, actuando como una retroalimentación negativa, y evitando o disminuyendo la filtración.

POc: presión oncótica capilar; POsg: presión oncótica del subglicocálix.

re con menor frecuencia y tiene menor relevancia que la filtración, existiendo tanto en el extremo arteriolar como en el extremo venular del capilar (figuras 4 y 5).

FACTORES QUE LESIONAN AL GLICOCÁLIX

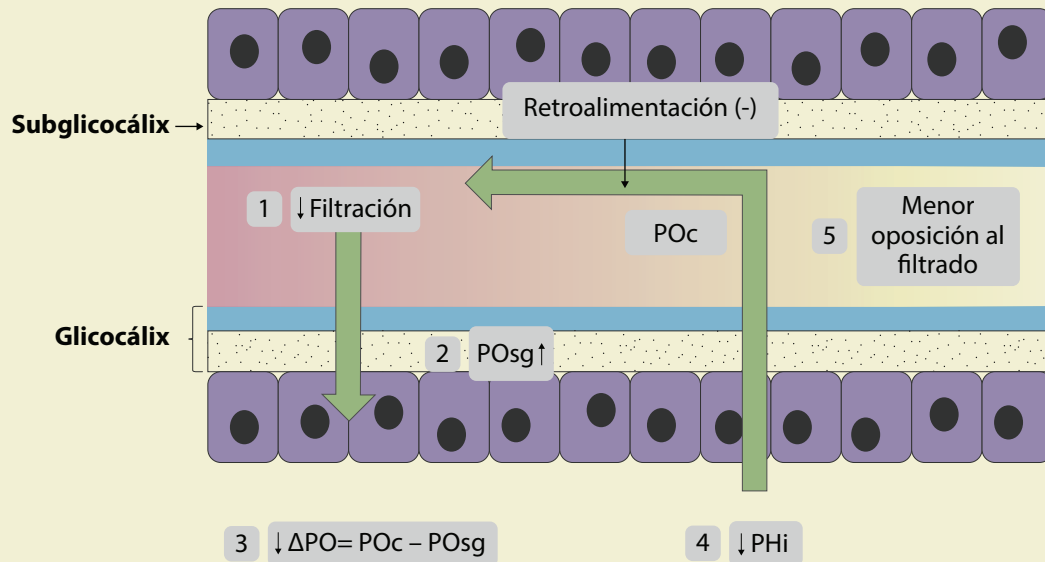
El glicocálix es una estructura lábil, cuya composición cambia bajo los efectos de factores dañinos, lo que puede generar desde su deterioro hasta su destrucción. Diferentes agresiones, incluyendo la cirugía mayor, la inflamación sistémica, y el daño por isquemia-reperfusión, pueden alterar su integridad, provocando su ruptura y desprendimiento.

Los determinantes de la lesión al glicocálix pueden ser de varios tipos, y entre los más relevantes se encuentran: 1) fuerzas de tensión anormales, 2) especies reactivas de oxígeno (ROS), 3) aumento en el nivel plasmático de sustancias como sodio (hipernatremia), glucosa (hiperglucemia) y colesterol (hipercolesterolemia) y 4) moléculas proinflamatorias.

Cualquiera de estas situaciones, solas o combinadas, tienen la capacidad de provocar disfunción del glicocálix que se verá reflejado clínicamente como: disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, infiltración de lipoproteínas en el subendotelio, activación del sistema de coagulación y aumento de la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio³.

Cuando se interrumpe su función vasculoprotectora se presenta una grave disfunción endotelial que juega un papel decisivo en diversas enfermedades como la diabetes mellitus, el fenómeno isquemia/reperfusión, la aterosclerosis y la sepsis¹².

Algunas consecuencias del daño a la estructura del glicocálix son el edema pericapilar, el aumento de la permeabilidad a macromoléculas, la filtración de lipoproteínas al espacio subendotelial, el aumento del hematócrito capilar, la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio y la activación de la coagulación plasmática¹³.

Figura 5. Nuevo modelo en el escenario de disminución de la filtración

Al disminuir la filtración, se acumulan proteínas en el subglicocálix, lo que genera aumento de la presión oncótica del subglicocálix (POsg), disminuyendo así la diferencia de presión oncótica entre el capilar y el subglicocálix ($\Delta PO = POc - POsg$). La consecuente disminución de la presión hidrostática del intersticio (PHi) exhibirá menor oposición al filtrado, lo que actuará también como mecanismo de retroalimentación negativa.

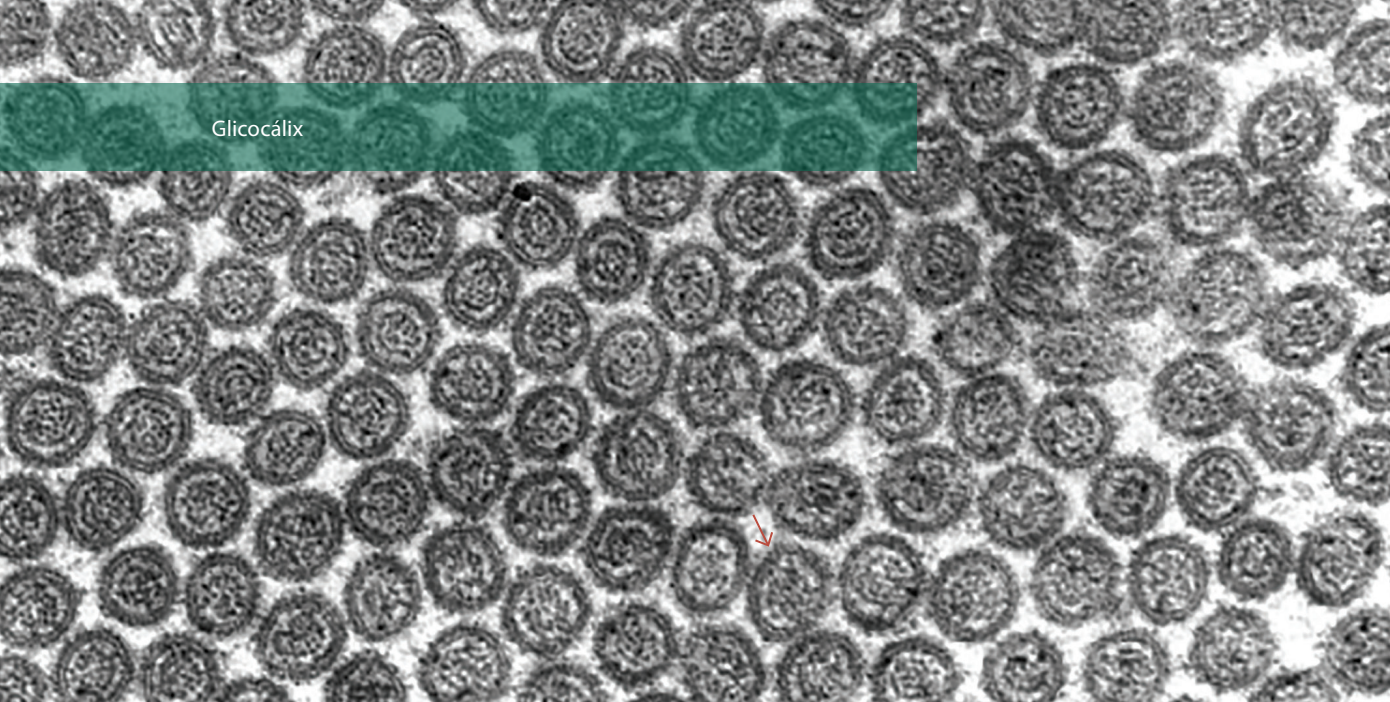
ENFOQUE TRASLACIONAL

Teniendo en cuenta las funciones del glicocálix, se han desarrollado potenciales blancos terapéuticos de uso clínico en patologías en las que existe disfunción del mismo.

1. *Sepsis*. Durante la inflamación aguda, el desprendimiento de glicocálix puede ser parte de la respuesta inmune controlada para mejorar la unión y reclutamiento de los neutrófilos y las plaquetas sitio de la lesión¹⁰. También puede ocurrir daño al glicocálix producido por el estado inflamatorio sistémico que lleva a la sobreexpresión de moléculas de adhesión y activación de heparanasa. Estas vías podrían ser modificadas farmacológicamente, evaluando la disminución de la trombosis microvascular y la fuga capilar.
2. *Aterosclerosis*. El vínculo entre la existencia de disfunción endotelial y la enfermedad coronaria ha sido ampliamente estudiado y se ha demos-

trado que el grado de disfunción guarda una relación significativa con la extensión del daño aterosclerótico, el número de arterias coronarias afectadas y el grado de obstrucción arterial⁶. El objetivo en esta condición es restaurar el glicocálix y endotelio lesionado, disminuyendo la acumulación de colesterol y plaquetas (con estatinas y ácido acetilsalicílico). A nivel experimental se usan albúmina, heparán sulfato y condroitín sulfato y rhamnan sulfato.

3. *Diabetes mellitus*. El factor de daño endotelial es la hiperglicemia, y el blanco clínico es la restauración del glicocálix, a través del fármaco denominado Sulodexide, que es una mezcla de heparina, dermatán y condroitín sulfato, el cual inhibe la heparanasa y a la metaloproteínasa de matriz. Hasta el momento hay resultados alentadores en diabéticos tipo 2.
4. *Isquemia*. El daño al glicocálix, se da tanto por la isquemia, como por el fenómeno de re-



perfusión. Se plantea la medición de glucosaminoglicanos para determinar el grado de lesión endotelial¹³. Se utilizan fármacos que regeneran el glicocáliz como el sulodexide, y se verifica la disminución del área de infarto, los niveles de proteína C reactiva y de las moléculas de adhesión intracelular a nivel miocárdico.

CONCLUSIONES

El glicocáliz es una estructura fundamental para mantener la integridad y la función endotelial, y existen diferentes factores que lo dañan, provocando la degradación de sus componentes. Los componentes de degradación del glicocáliz pueden brindar información sobre la severidad del daño, y así actuar como biomarcadores medibles.

Su disfunción tiene impacto en diversos escenarios patológicos, por lo que, su estudio y comprensión en el campo clínico, genera nuevas áreas de investigación, sobre todo en el de los fármacos, cuya finalidad debe ser la protección y/o restauración del glicocáliz. ●

REFERENCIAS

1. Merinos Sánchez G, Gorordo Delsol LA, Guamán Crespo JO, Hernández López GD. Reanimación hídrica: tipos de líquidos y efectos adversos. *Revista de Educación e Investigación en Emergencias*. 2019;1:23-31.
2. Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Critical Care*. 2019 marzo 9;23(77). DOI:10.1186/s13054-019-2369-x
3. Vélez Páez JL, Montalvo Villagómez MP, Jara González FE, Aguayo Moscoso SX, Vélez Páez PA, Velarde Montero CG.

Glicocáliz. Rol en clínica humana y enfoque traslacional. Ecuador: Babahoyo, CIDEPRO; 2018.

4. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 septiembre 7;20(4411):1-22.
5. Carvajal CC. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017 septiembre;34(2).
6. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. *Archivos de Cardiología de México*. 2013;83(4):303-12.
7. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Federation proceedings*. 1966 noviembre - diciembre;25(6):1773-83.
8. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Zandvoort MAMJv, Egbrink MGAo. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2007 enero 26;454:345-59.
9. Olmedilla Ishishi YL. Diferencias en la expresión de mediadores inflamatorios, niveles de Glicocáliz y perfiles de MicroRNA en páncreas humanos de donantes en parada cardiaca no controlada y donantes en muerte encefálica. 2017 [Citado: 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/50260/1/T40683.pdf>.
10. Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, Unal S, Bayrakci B, Wagener BM, et al. The glycocalyx and Trauma: A Review. *Shock*. 2016 abril;45(4):338-48.
11. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007 marzo;20(9):121-167.
12. Carrillo Esper R, Zepeda Mendoza D, Flores Rivera I, Diaz Giron Gidi A, Gonzalez Martinez I, Araiza Garaygordobil D. Glicocáliz. Una estructura a considerar en el enfermo grave. *Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2016 septiembre;30(2):130-6.
13. Vélez JL, Montalvo M, Aguayo S, Vélez PA, Velarde G, González FEJ, et al. Glicocáliz endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizonte Médico*. 2019;19(4):84-92.