ARTÍCULO REVISIÓN
ISSN: 2789-8024 (IMPRESO)
ISSN: 3005-4354 (EN LÍNEA)
DEP. LEGAL 4-3-95-20 P.O.

Fisiopatología de la función, daño traumático y restauración de la glucocálix endotelial

Pathophysiology of function, traumatic damage and restoration of the endothelial glycocalyx

Ossio-Ortube Álvaro Xavier*
Aliaga-Arancibia Aracely Sisi**

*Medico traumatólogo Ortopedista – Cirujano Cadera Caja Salud Banca Privada - Jefe de Cátedra de Fisiopatología. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) – La Paz, Bolivia.

**Jefa de Auxiliares de Docencia Fisiopatología. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) - La Paz, Bolivia.

DOI:
https://doi.org/10.53287/ybpw4559ag80p

Autor de correspondencia:
xalvos_med@hotmail.com

Recibido: 02/04/2025
Aceptado: 09/06/2025

RESUMEN

El glucocálix endotelial es una matriz compleja que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos, esencial para mantener la homeostasis vascular. Actúa como barrera selectiva, modulador del flujo sanguíneo y regulador de la inflamación y coagulación. Su daño, provocado por procesos como la sepsis, hiperglucemia y estrés oxidativo, se asocia con disfunción endotelial y agravamiento de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas. Recientes avances permiten medir su integridad mediante biomarcadores y técnicas no invasivas, mientras que estrategias terapéuticas enfocadas en su protección y restauración están en desarrollo. Esta revisión actualiza el conocimiento sobre la estructura, funciones y relevancia clínica del glucocálix, destacando su potencial como blanco terapéutico en medicina vascular.
PALABRAS CLAVE: Endotelio vascular, disfunción microcirculatoria, glicocálix.

ABSTRACT

Objective: The endothelial glycocalyx is a complex matrix lining the inner surface of blood vessels, essential for maintaining vascular homeostasis. It functions as a selective barrier, modulator of blood flow, and regulator of inflammation and coagulation. Its damage—caused by processes such as sepsis, hyperglycemia, and oxidative stress—is associated with endothelial dysfunction and the worsening of cardiovascular, metabolic, and neurodegenerative diseases. Recent advances allow for the assessment of its integrity through biomarkers and non-invasive techniques, while therapeutic strategies aimed at its protection and restoration are under development. This review updates current knowledge on the structure, functions, and clinical relevance of the glycocalyx, highlighting its potential as a therapeutic target in vascular medicine.
KEY WORDS: Vascular endothelium, microcirculatory dysfunction, glycocalyx.

INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular, revestimiento interno de los vasos sanguíneos, desempeña un papel crítico en la homeostasis y regulación de múltiples funciones fisiológicas. En las últimas décadas, la investigación ha puesto en evidencia que este endotelio no se encuentra en contacto directo con la sangre, sino recubierto por una compleja y dinámica estructura conocida como glucocálix. Este recubrimiento, compuesto por una red de glicoproteínas, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, representa una interfaz clave entre la sangre y la célula endotelial, actuando como un regulador multifuncional del entorno vascular [1,2]

El glucocálix no es una estructura estática. Por el contrario, responde a cambios hemodinámicos, estímulos bioquímicos y agresiones patológicas de manera dinámica. Su integridad es fundamental para funciones tan diversas como la regulación de la permeabilidad vascular, la transducción de señales mecánicas, la inhibición de la adhesión leucocitaria y plaquetaria, y la preservación del tono vascular 3,4. La pérdida o alteración del glucocálix, fenómeno conocido como "shedding", tiene profundas implicancias fisiopatológicas y ha sido relacionada con numerosas condiciones clínicas, como sepsis, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, daño por isquemia-reperfusión, e incluso neurodegeneración [5–8].

En este contexto, el presente artículo de revisión se propone sintetizar el estado actual del conocimiento sobre el glucocálix endotelial. Se describirán su estructura, funciones fisiológicas, mecanismos de lesión, implicancias clínicas y potencial terapéutico, con énfasis en evidencia reciente y desarrollos emergentes en este campo. Al abordar este complejo sistema, se pretende resaltar la importancia de su preservación como objetivo terapéutico y su potencial como biomarcador clínico.

DESARROLLO

1.Estructura y composición del glucocálix endotelial

El glucocálix endotelial es una capa altamente hidratada, de naturaleza viscoelástica, que recubre la superficie luminal de las células endoteliales en todo el sistema vascular. Su espesor varía según el tipo de vaso: se estima en aproximadamente 0,5 a 1 µm en capilares y vénulas, aunque puede ser mayor en arterias o en condiciones fisiológicas específicas[9,10]. Esta estructura está formada por proteoglicanos, glicoproteínas de membrana y glucosaminoglicanos (GAGs), que forman una red tridimensional interconectada.

Los proteoglicanos principales incluyen los sindecanos y glipicanos, proteínas transmembrana que anclan los GAGs a la membrana plasmática[11]. Los GAGs más abundantes son el heparán sulfato (HS), el condroitín sulfato (CS) y el ácido hialurónico (HA). El HS representa hasta el 90% de los GAGs del glucocálix y juega un papel preponderante en la interacción con ligandos, proteínas plasmáticas y factores de crecimiento[12]. Además, el glucocálix contiene numerosas glicoproteínas, como selectinas, integrinas y moléculas de adhesión celular, que modulan las interacciones célula-célula y célula-matriz[13].

La organización y densidad del glucocálix son heterogéneas y dinámicas, moduladas por factores como el flujo sanguíneo, el contenido de sodio en el plasma, y los niveles hormonales y metabólicos[14]. Técnicas de microscopía electrónica, imagen intravital y tomografía de coherencia óptica han permitido visualizar la estructura y cambios en el glucocálix in vivo, lo que ha contribuido al entendimiento de su papel funcional[15].

2.Funciones fisiológicas del glucocálix

La versatilidad funcional del glucocálix endotelial es notable, abarcando desde la regulación de la barrera vascular hasta la integración de señales mecánicas. Una de sus funciones esenciales es la regulación de la permeabilidad. El glucocálix actúa como una barrera física y electrostática que impide el paso libre de macromoléculas y células hacia el espacio subendotelial, protegiendo los tejidos subyacentes del edema y la inflamación[2,16.]

Además, esta estructura cumple un papel fundamental en la mecanotransducción, es decir, la conversión de fuerzas mecánicas derivadas del flujo sanguíneo en señales bioquímicas intracelulares. Estas señales promueven la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina, sustancias vasodilatadoras que mantienen el tono vascular y evitan la agregación plaquetaria[17]. En condiciones de flujo laminar, el glucocálix preserva un estado

antiinflamatorio y anticoagulante del endotelio, mientras que el flujo turbulento o su pérdida desencadenan respuestas proinflamatorias[18].

Otra función clave es su capacidad para prevenir la adhesión leucocitaria. Al mantener una barrera física y al modular la expresión de moléculas de adhesión, el glucocálix limita la extravasación de leucocitos y, por ende, la inflamación tisular[19]. De igual manera, regula la interacción con las plaquetas, lo que es crucial para prevenir la formación de trombos inapropiados[20].

Por último, el glucocálix actúa como reservorio de enzimas, citocinas y factores de crecimiento como la antitrombina III, superóxido dismutasa y factores de crecimiento vascular, modulando la coagulación y el crecimiento celular[21]. La disfunción de esta reserva tiene profundas consecuencias sobre la homeostasis vascular.

3. Mecanismos de degradación del glucocálix (shedding)

La integridad del glucocálix puede verse comprometida en múltiples escenarios patológicos. Su degradación, o shedding, ocurre a través de procesos enzimáticos mediados por metaloproteinasas, heparanasas y otras enzimas proteolíticas liberadas durante la inflamación o el estrés oxidativo[22].

Entre los principales desencadenantes del daño al glucocálix se incluyen:

- •Citocinas inflamatorias como TNF-α e IL-6, que inducen la activación de metaloproteinasas y la liberación de fragmentos del glucocálix al torrente sanguíneo[23].
- •Hiperglucemia crónica, que afecta negativamente la síntesis y mantenimiento del glucocálix, un mecanismo particularmente importante en diabetes mellitus [24].
- •Isquemia-reperfusión, que genera radicales libres y disfunción endotelial, favoreciendo el deterioro del glucocálix[25].
- •Sepsis, en donde los mediadores inflamatorios y el estrés oxidativo llevan a un daño masivo del endotelio y pérdida del glucocálix[5,26].

La pérdida de integridad del glucocálix tiene consecuencias clínicas importantes: aumenta la permeabilidad capilar, promueve la extravasación leucocitaria y plaquetaria, facilita la formación de microtrombos y conduce a disfunción orgánica en múltiples sistemas27. Los componentes liberados, como el heparán sulfato o el sindecano-1, pueden medirse en plasma y actuar como biomarcadores de daño endotelial[28].

4.Relevancia clínica en enfermedades

La integridad del glucocálix endotelial es fundamental para la función vascular normal. Su alteración representa un componente central en la fisiopatología de una amplia gama de enfermedades agudas y crónicas. La degradación del glucocálix no solo es un marcador de daño endotelial, sino también un facilitador activo de disfunción microvascular, alteración de la permeabilidad, inflamación y trombosis. A continuación, se exploran en mayor profundidad algunas de las enfermedades en las que se ha demostrado su participación crítica:

a. Sepsis

La sepsis representa uno de los escenarios clínicos más estudiados en relación con la destrucción del glucocálix. Durante la respuesta inflamatoria sistémica, mediadores como TNF-α, IL-1β, proteasas y especies reactivas de oxígeno inducen un proceso de “shedding” o desprendimiento del glucocálix, liberando al torrente circulante componentes como sindecano-1, heparán sulfato y ácido hialurónico[29]. Esta pérdida estructural favorece la extravasación de líquidos, leucocitos y proteínas plasmáticas hacia el intersticio, generando edema tisular, hipotensión refractaria, y contribuyendo a la disfunción multiorgánica.

Además, la pérdida del glucocálix reduce la disponibilidad de óxido nítrico (NO), lo que agrava el desbalance vasodilatador/vasoconstrictor en la microcirculación[23]. Estudios experimentales han mostrado que la preservación del glucocálix mediante la administración de soluciones coloidales o inhibidores de heparanasa puede mejorar la perfusión tisular y reducir el daño de órganos[30].

b. Diabetes mellitus

En la diabetes mellitus, la hiperglucemia crónica afecta directamente al metabolismo endotelial y altera la homeostasis del glucocálix. Se ha

observado una disminución de la síntesis de proteoglicanos y una pérdida significativa de heparán sulfato, lo que compromete su función como barrera de permeabilidad y modulación de la inflamación[31]. Este deterioro se asocia con un aumento en la adhesión leucocitaria y la formación de especies reactivas de oxígeno.

La consecuencia clínica es una mayor susceptibilidad a complicaciones microvasculares, como la nefropatía y retinopatía diabética. La disrupción del glucocálix glomerular, por ejemplo, se ha correlacionado con proteinuria temprana y progresión de enfermedad renal crónica. Asimismo, se ha demostrado que la restauración del glucocálix mediante sulodexida u otros agentes puede mejorar la función endotelial y reducir la albuminuria en pacientes diabéticos[24].

c. Síndrome de isquemia-reperfusión

La reperfusión tras un evento isquémico, como un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o una cirugía mayor (ej. trasplante), provoca una rápida generación de radicales libres que dañan el glucocálix[32]. Este daño facilita la activación plaquetaria, la agregación leucocitaria y la extravasación de plasma, agravando el daño tisular post-isquémico. A nivel cardíaco, la pérdida del glucocálix está asociada a una disfunción endotelial persistente que afecta la vasorreactividad coronaria y favorece el remodelado adverso.

Además, la disrupción del glucocálix puede amplificar la respuesta inflamatoria sistémica secundaria, exacerbando el daño a distancia en órganos no implicados directamente en la isquemia primaria. Por tanto, su preservación durante la fase de reperfusión representa una estrategia terapéutica prometedora para minimizar el daño secundario.

d. Enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento

El envejecimiento vascular se acompaña de un adelgazamiento progresivo y fragmentación del glucocálix, especialmente en la microvasculatura cerebral. Este deterioro ha sido vinculado recientemente con alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando la entrada de productos tóxicos, células inflamatorias y proteínas plasmáticas al parénquima cerebral[33]. Estudios en modelos murinos y humanos han demostrado que esta disfunción del glucocálix precede y potencia fenómenos neurodegenerativos.

En enfermedades como el Alzheimer, se ha identificado una correlación entre el daño del glucocálix y el aumento en la permeabilidad de la BHE, lo cual promueve la acumulación de amiloide-β y la neuroinflamación. Asimismo, el deterioro del glucocálix puede influir en el flujo sanguíneo cerebral y contribuir a déficits cognitivos progresivos. En este contexto, intervenciones que restauren la función del glucocálix podrían representar nuevas estrategias neuroprotectoras.

e. Intervenciones quirúrgicas y cuidados intensivos

Durante procedimientos quirúrgicos mayores, especialmente en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, se ha documentado una pérdida significativa del glucocálix que se asocia con un aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial y disfunción de órganos34. Esta alteración es inducida por el contacto sangre-material extracorpóreo, la liberación de catecolaminas, la hemodilución, y la activación del complemento y otras cascadas inflamatorias.

En pacientes críticos, la exposición prolongada a vasopresores, hipoxia, acidosis o infecciones también favorece la degradación del glucocálix, contribuyendo a un "síndrome de fuga capilar" que complica el manejo hemodinámico. Biomarcadores como el sindecano-1 y la heparanasa se han propuesto como herramientas diagnósticas y pronósticas en este contexto. Preservar el glucocálix mediante el uso de soluciones con albúmina, el control estricto de la glucemia y la minimización del estrés oxidativo es hoy una línea de investigación activa.

5. Evaluación y potencial terapéutico

La evaluación clínica del glucocálix representa un desafío, dado que su visualización directa es compleja. Sin embargo, se han desarrollado métodos indirectos y no invasivos, como la microscopía intravital sublingual, que permite analizar el espesor del glucocálix en pequeños vasos mediante índices como el perfused boundary region (PBR)35. Además, la cuantificación de fragmentos

del glucocálix en plasma (como sindecano-1 o heparán sulfato) sirve como biomarcador de daño endotelial[28].

En cuanto al tratamiento, múltiples estrategias han sido propuestas para preservar o restaurar el glucocálix en condiciones críticas:

- •Soluciones coloidales como la albúmina: Ayudan a estabilizar el glucocálix al reducir el estrés osmótico y prevenir su degradación[36].
- •Antioxidantes y moduladores del NO: Reducen el daño oxidativo que precipita el shedding del glucocálix[37].
- •Heparinas de bajo peso molecular y sulodexida: Han demostrado proteger el glucocálix y mejorar la función endotelial en estudios clínicos y experimentales[38].
- •Inhibidores de heparanasa: Una estrategia prometedora en modelos de sepsis y enfermedad renal crónica[39].

A pesar de estos avances, la mayoría de los estudios son preliminares y se necesitan ensayos clínicos controlados para validar su uso generalizado.

CONCLUSIÓN

El glucocálix endotelial representa una estructura multifuncional crítica para la integridad vascular y la homeostasis sistémica. Lejos de ser un mero recubrimiento celular, se comporta como un sensor, regulador y protector frente a múltiples agresiones fisiológicas y patológicas. Su alteración se asocia con diversas enfermedades de alta prevalencia y severidad, desde la sepsis y la diabetes hasta patologías neurodegenerativas.

La comprensión de su estructura, funciones y mecanismos de lesión ha avanzado notablemente en los últimos años, permitiendo el desarrollo de herramientas diagnósticas y terapéuticas innovadoras. Sin embargo, el reto actual radica en trasladar este conocimiento a la práctica clínica, mediante la implementación de estrategias de preservación y restauración del glucocálix en contextos terapéuticos específicos.

En definitiva, el glucocálix no solo representa un objetivo terapéutico de alto potencial, sino también un biomarcador emergente para evaluar la salud endotelial. La investigación futura deberá centrarse en afinar las herramientas de evaluación in vivo, explorar nuevas vías de protección farmacológica y definir el impacto clínico real de su preservación en el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch. 2007;454(3):345–59.

2. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. Curr Opin Lipidol. 2005;16(5):507–11.

3. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:121–67.

4. Yoon J, Ryoo S, Holland WL. Role of endothelial glycocalyx in health and disease. Clin Kidney J. 2019;12(5):611–9.

5. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. Anaesthesia. 2014;69(7):777–84.

6. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. Circ Res. 2003;92(6):592–4.

7. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. J Intern Med. 2006;259(4):339–50.

8. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. Microcirculation. 2005;12(1):5–15.

9. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. Nat Med. 2012;18(8):1217–23.

10. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. J Pathol. 2012;226(4):562–74.

11. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(2):428–36.

12. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Crit Care. 2019;23(1):16.

13. Becker BF, Jacob M, Leipert S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3):389–402.

14. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286(5):H1672–80.

15. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. Shock. 2008;30(6):623–7.

16. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury. Curr Opin Hematol. 2012;19(2):148–52.

17. Lupu F, Kinasewitz G, Dormer K. Role of the endothelium in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(3 Pt 1):1120–5.

18. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. Diabetes. 2006;55(2):480–6.

19. van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. Trends Cardiovasc Med. 2007;17(3):101–5.

20. Dane MJ, van den Berg BM, Lee DH, et al. A microscopic view on the renal endothelial glycocalyx. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(7):F956–65.

21. Martens RJH, Vink H, van Oostenbrugge RJ, et al. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. Microcirculation. 2013;20(6):477–83.

22. Yang AC, Stevens MY, Chen MB, et al. Glycocalyx dysregulation impairs blood-brain barrier in ageing and neurodegenerative disease. Nature. 2025;626:1023–30.

23. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, et al. Exogenous nitric oxide requires an intact endothelial glycocalyx to prevent coronary vascular leak in ischemia/reperfusion. Crit Care. 2008;12(3):R73.

24. Lee DH, Dane MJ, van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(7):H1117–24.

25. Song JW, Zullo JA, Liveris D, et al. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(4):407–18.

26. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53(12):2646–55.

27. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability: an update. Curr Vasc Pharmacol. 2015;13(2):249–59.

28. Chappell D, Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management: small things matter. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2014;28(3):227–34.

29. van Haare J, Kooi ME, Vink H, et al. Early impairment of coronary microvascular perfusion capacity in rats on a high fat diet. Cardiovasc Diabetol. 2015;14:150.

30. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. Anesth Analg. 2011;112(6):1289–95.

31. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords protection against vascular permeability in endotoxemia. Anesth Analg. 2007;105(2):382–8.

32. Ikeda N, Murata K, Kusunoki Y, et al. Heparanase promotes thrombosis by impairing anticoagulant activity of the endothelial glycocalyx. Haematologica. 2020;105(3):e102–6.

33. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in trauma: a prospective observational study. J Trauma Acute Care Surg. 2020;89(2):319–25.

34. Chang Y, Kwon S, Seo CH, et al. Pharmacologic modulation of endothelial glycocalyx structure in inflammation. Front Pharmacol. 2021;12:746273.

35. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Anaesth Intensive Care. 2017;45(3):295–307.

36. Zeng Y, Liu J, Fu B, et al. Progress in the research of endothelial glycocalyx function. Chin Med J (Engl). 2018;131(6):735–43.

37. Zeng Y, Tarbell JM. The adaptive remodeling of endothelial glycocalyx in response to fluid shear stress. PLOS ONE. 2014;9(1):e86249.

38. Puchwein-Schwepcke A, Nielsen N, Fuchs F, et al. Glycocalyx and endothelial cell junctions in developing and adult blood–brain barrier. Front Cell Dev Biol. 2021;9:734172.

39. Rovas A, Sackarnd J, Rossaint J, et al. Identification of novel sublingual parameters to analyze and diagnose microvascular dysfunction in sepsis: the GlycoCheck study. Crit Care. 2021;25(1):227.