

EL SULODEXIDE EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS CON DAÑO AL GLICOCÁLIX ENDOTELIAL. EFECTO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Leticia Figueira, Eduardo Romero-Vecchione ¹Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. ¹Laboratorio de Estudios Cardiovasculares. Escuela de Medicina JM Vargas, Facultad de Medicina. UCV. Caracas, Venezuela.

El glicocáliz endotelial es una capa de carga negativa rica en carbohidratos y proteínas que reviste al endotelio vascular y que tiene un delgadísimo espesor de aproximadamente 5 μm . ¹ Este glicocáliz está constituido por proteoglicanos y glicoproteínas con glicosaminoglicanos (GAGs) asociados, el cual cubre la cara luminal de la pared de los vasos sanguíneos; estos forman una red en la cual moléculas solubles, tanto del plasma como derivadas del endotelio, son incorporadas. Por otra parte, en su porción más luminal, el glicocáliz está formado por componentes solubles del plasma, enlazados entre sí de manera directa o a través de proteoglicanos y GAGs ^{2,3} (Figura 1).

El glicocáliz endotelial tiene diferentes funciones, pues es un determinante importante de la permeabilidad vascular, ^{4,5} ya que es capaz de limitar el acceso de ciertas moléculas a la membrana de las células endoteliales; y su remoción parcial causa pérdida de la función de barrera del glicocáliz en capilares de miocardio de rata, lo que conduce al edema. ^{6,7} El glicocáliz además influye en las interacciones células sanguíneas - pared vascular, pues en condiciones normales evita que los eritrocitos y otras células se asocien al endotelio. Sin embargo, el papel del glicocáliz en la interacción de la pared vascular y los leucocitos es dual, por una parte éste tiene moléculas de adhesión celular endotelial, tales como la P-selectina, molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular tipo 1 (VCAM-1); por otra parte, atenúa la adhesión de los leucocitos a estas moléculas. ³ Así mismo, se ha descrito que el glicocáliz juega un papel muy importante como transductor de señales en respuesta a alteraciones en el flujo sanguíneo, ² pues los estudios in vivo y en cultivo de células endoteliales, han demostrado que la destrucción de los GAGs provoca una inadecuada respuesta a las variaciones del estrés de rozamiento y a una falla en la producción de óxido nítrico (NO). ⁸ En condiciones normales, el glicocáliz endotelial determina la permeabilidad vascular, atenúa las interacciones entre las células sanguíneas y la pared vascular, interviene en la traducción de la señal de rozamiento, permite una señalización adecuada y tiene un papel vasculoprotector; sin embargo, cuando el glicocáliz es perturbado, estas funciones se pierden. ³ Diversos escenarios han sido asociados con el deterioro o

destrucción del glicocálix, lo cual trae secuelas fisiopatológicas tales como la formación de edema, inflamación, hiperagregación plaquetaria, hipercoagulación y pérdida de la respuesta vascular.⁷ De igual manera, un gran cuerpo de evidencias indican que la disfunción endotelial o daño al endotelio está involucrado en muchas enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión y la aterosclerosis. Asimismo, es conocido que el daño del glicocálix endotelial disminuye la función de barrera vascular y conduce a la extravasación de proteínas y edema tisular, pérdida del flujo sanguíneo adecuado y un incremento en la adhesión plaquetaria y leucocitaria. Por lo tanto, la protección o el restablecimiento del glicocálix dañado constituye una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento de enfermedades vasculares crónicas como la diabetes.^{7,9}

EL GLICOCÁLIX EN PACIENTES DIABÉTICOS

La diabetes es una enfermedad heterogénea de proporciones epidémicas que tiene complicaciones graves como la retinopatía y la nefropatía; así como un elevado riesgo de sufrir eventos cardiovasculares aterotrombóticos. La diabetes ocurre por ausencia total o relativa de insulina, o resistencia a la acción de la insulina, con la consecuente hiperglicemia y daño a la pared de los vasos sanguíneos; lo cual produce un incremento en la permeabilidad vascular y daño en la producción de NO.^{10,11} Cerca de 170 millones de personas en el mundo padecen diabetes, y se cree que este número se duplicará para el año 2025.¹² La diabetes es la causa más común de enfermedad renal de etapa terminal en los países occidentales, y recientemente, se ha demostrado que en la diabetes ocurre un daño al glicocálix que está asociado a microalbuminuria.¹³ Se ha encontrado que el volumen sistémico del glicocálix de los pacientes diabéticos está reducido a la mitad de lo observado en sujetos controles saludables, y se reduce aún más en los diabéticos con microalbuminuria;¹⁴ por lo que el daño del glicocálix endotelial coincide con lo observado en los diabéticos tipo 1.² Esto demuestra que la hiperglicemia aguda y prolongada está asociada con una profunda reducción de las dimensiones del glicocálix, lo cual puede sugerir que el daño del glicocálix contribuye a la disfunción endotelial en condiciones de hiperglicemia.³

RESTAURACIÓN DEL GLICOCÁLIX CON SULODEXIDE En diversos modelos animales, el restablecimiento del glicocálix revierte la

disfunción endotelial, lo cual sugiere que la reversión del daño al glicocálix endotelial puede constituir un blanco terapéutico atractivo capaz de preservar la integridad vascular.¹⁵ Por otra parte, algunos estudios in vitro han indicado que la suplementación de constituyentes del glicocálix restauran en parte esta etapa molecular a través del incremento de la síntesis de GAGs; en este sentido, el sulodexide es considerado como una estrategia del metabolismo del GAGs mejora la función de barrera de la vasculatura. Se ha indicado que el incremento de los precursores de GAGs (particularmente el ácido hialurónico y la heparina) restablecen la capacidad vasculo - protectora del glicocálix endotelial¹⁶ y la administración oral de sulodexide promueve el incremento de los precursores de GAGs y ha demostrado mejorar la función endotelial^{15,17,18,19,20} (Figura 2). El sulodexide es un GAGs compuesto de sulfato de heparán (80%) y dermatán sulfato (20%), el cual tiene diversos efectos a nivel de la pared vascular; entre ellos, propiedades anti-trombóticas, anti-fibrinolíticas, anti-aterogénicas y anti-proliferativas.^{19,21}

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DEL SULODEXIDE El sulodexide se absorbe por vía oral y es degradado en el tracto digestivo a precursores que forman Nacetil glucosamina, generando un incremento de los precursores disponibles para la síntesis de GAGs;^{18,22} tiene un tiempo de vida media de 18,7 + 4,1 horas después de su administración oral; y su excreción ocurre por vía renal.^{19,21} Se ha descrito que el sulodexide tiene propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas establecidas,²³ asimismo, el sulodexide ha demostrado mejorar el flujo sanguíneo mediante disminución de la viscosidad de la sangre, lo cual se ha asociado con una reducción del riesgo cardiovascular.^{9,20,24} En este contexto se ha observado que el tratamiento con sulodexide en pacientes con diálisis peritoneal crónica, está asociado con la disminución del dímero D, un marcador de coagulación intravascular, lo cual sugiere que el sulodexide puede ser efectivo en revertir el perfil trombogénico que presentan los pacientes con diálisis peritoneal crónica. De igual manera, el sulodexide ha demostrado disminuir los niveles plasmáticos de fibrinógeno (cuyos niveles se correlacionan con el riesgo coronario) en pacientes con diálisis peritoneal, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria isquémica y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, lo cual sugiere que el sulodexide disminuye el riesgo coronario.²⁵ Por lo tanto, se ha indicado que el sulodexide es un agente empleado en el tratamiento de un gran número de desórdenes vasculares con incrementado riesgo de trombosis, incluyendo claudicación intermitente, enfermedad arterial periférica oclusiva y en pacientes que hayan sufrido infarto miocardio. La evidencia indica además que el sulodexide exhibe efectos antiinflamatorios, protector endotelial y efectos pleiotrópicos, lo que indica su potencial eficacia en el tratamiento de la enfermedad

venosa crónica. De hecho, estudios clínicos, han demostrado que este agente está asociado con mejoría en los signos clínicos y síntomas de las úlceras venosas, y es por lo tanto una terapia recomendada en combinación con otras en pacientes que tienen úlceras venosas persistentes; adicionalmente, la evidencia indica que el sulodexide es efectivo y seguro en la prevención de trombosis venosa profunda recurrente.²³ Asimismo, la evidencia experimental indica que el sulodexide es efectivo en la diabetes; pues los estudios in vitro indican que este producto atenúa la permeabilidad vascular asociada a hiperglicemia a través de un incremento en la síntesis de GAGs.²⁶ Por otra parte, algunos estudios experimentales también demuestran que el tratamiento con sulodexide en ratas diabéticas por inyección de estreptozotocina mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en arterias mesentéricas y aorta.^{20,27} Adicionalmente, se ha reportado que el sulodexide tiene efectos protectores contra el daño a los nervios periféricos causados por la disfunción microvascular en un modelo de diabetes en rata, lo que sugiere que el sulodexide podría constituir un potencial agente terapéutico para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica.²⁸ Por otra parte, se ha demostrado que el sulodexide es capaz de disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos, así como de incrementar el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) a través de la activación de la lipoproteína lipasa. En relación con este efecto, se ha establecido que 1 mg de sulodexide equivale a 10 unidades liberadoras de lipoproteína lipasa.²⁹ Por lo tanto, todas estas evidencias sugieren que el sulodexide es un agente con propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y profibrinolíticas establecidas, es un protector endotelial, mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, atenúa la permeabilidad vascular asociada a hiperglicemia, es capaz de disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos, así como de incrementar los niveles de c-HDL, lo que sugiere que es un fármaco con potencial eficacia en el tratamiento de los trastornos vasculares con incrementado riesgo de trombosis, como la diabetes y la enfermedad venosa crónica.

EL SULODEXIDE EN CLÍNICA En varios estudios clínicos, se ha demostrado que el sulodexide es capaz de revertir la perturbación del glicocálix endotelial y el incremento de la permeabilidad vascular evidenciado en la diabetes, pues la administración oral de sulodexide (200 mg/ día) durante 2 meses, a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, fue capaz de incrementar el volumen del glicocálix endotelial y disminuir el catabolismo del ácido hialurónico respecto de los pacientes diabéticos a los que no se les administró tratamiento,¹⁵ posiblemente debido a la inhibición de la actividad de la hialuronidasa y heparanasa, enzimas involucradas en el catabolismo de los GAGs.³⁰ También, los autores encontraron reducción en las dimensiones del glicocálix

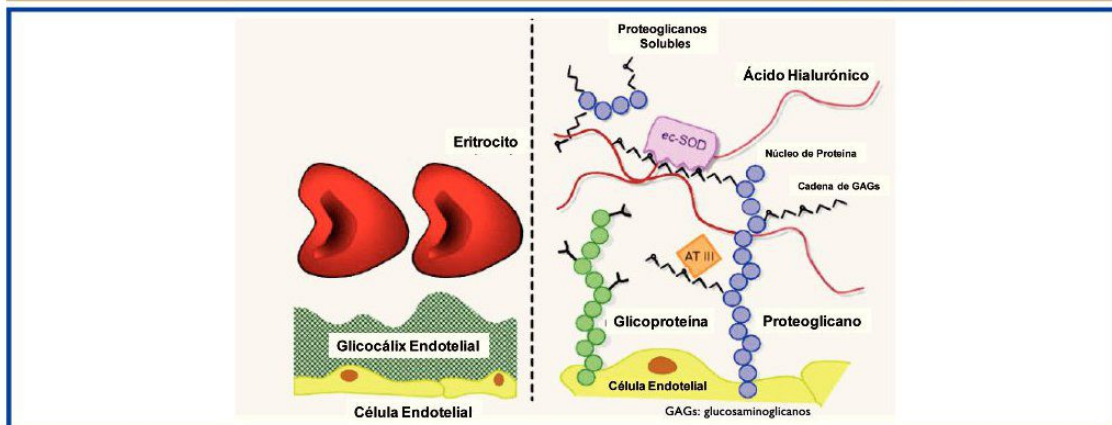
en los vasos retinales de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo cual está acompañado de un incremento en la permeabilidad vascular; sin embargo, después de 8 semanas de administración de sulodexide, hubo un incremento en los precursores necesarios para la síntesis de GAGs, mejorando las dimensiones del glicocálix en la microvasculatura retinal; acompañando del restablecimiento de las propiedades vasculo-protectoras del glicocálix endotelial. La restauración del glicocálix endotelial puede ser de valor como un marcador temprano para predecir la reducción del riesgo vascular y la tasa de complicaciones en la diabetes mellitus tipo 2. ¹⁵ **EL**

SULODEXIDE EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA El sulodexide ha demostrado ser efectivo y seguro en el tratamiento de enfermedades vasculares, de mostrando un papel muy importante en la nefropatía diabética, la cual es una complicación crónica y severa de la diabetes, caracterizada al inicio por microalbuminuria. Cerca de 25 a 50% de los pacientes diabéticos sufren de esta condición y su patogénesis no es totalmente conocida. Sin embargo, la nefropatía diabética se caracteriza por el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la expansión de la matriz mesangial con hialinosis, tanto en el mesangio como en el lumen capilar. Estas alteraciones están asociadas con la pérdida de los sitios aniónicos así como del tamaño y carga de la membrana basal glomerular, siendo además evidente un incremento en la síntesis de colágeno IV, reducción de GAGs y de heparán sulfato en la matriz extracelular glomerular. En este sentido, diferentes estudios han indicado que la suplementación de GAGs podría restablecer la función renal en modelos animales de diabetes y en humanos, pues la administración de sulodexide ejerce un efecto positivo en pacientes diabéticos con micro y macro albuminuria, mediante la reducción en la tasa de excreción de albúmina. ^{12,31} Por otra parte, la administración de sulodexide ha demostrado tener efecto antialbuminúrico; pues el tratamiento con sulodexide (200 mg/día) durante 4 meses fue seguro y capaz de mejorar la albuminuria tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como diabetes mellitus tipo 2, ya sea con micro o macro albuminuria, porque la respuesta es sostenida, lo cual sugiere que el sulodexide induce cambios bioquímicos y anatómicos en el tejido renal. Asimismo, los efectos de la disminución de la albuminuria fueron aditivos e independientes de los resultados obtenidos con la terapia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA). De hecho, se ha reportado que el tratamiento con sulodexide tiene un efecto sumatorio a los tratamientos con IECA y bloqueantes del receptor de angiotensina. ¹² Por lo que diversos autores han sugerido que el sulodexide puede ser usado como tratamiento complementario para pacientes que responden de manera incompleta a la terapia con

IECA; para el tratamiento de los pacientes que no toleran IECA debido a la concomitante enfermedad vascular renal, insuficiencia renal avanzada, hipercalcemia o tos; y para proveer protección cardiovascular además de nefroprotección.^{32,33} Por lo tanto, es conocido que el sulodexide previene y corrige el engrosamiento de la membrana basal glomerular, restablece la carga iónica de la barrera de la membrana basal glomerular, suprime la proliferación de las células mesangiales, reduce la expresión del factor transformante 1, y la sobre-producción de colágeno, inhibe la heparanasa-1, suprime la proteinuria inducida por la producción de endotelina por las células endoteliales y tiene efecto antitrombótico,^{12,21} lo cual sugiere que el tratamiento con sulodexide tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular, pues puede disminuir el riesgo en la tasa de complicaciones vasculares en la diabetes mellitus tipo 2. Así mismo, es importante tener presente que el sulodexide es además una terapia segura, pues se ha reportado una baja tasa de efectos adversos asociados a su administración.³³

Figura 1

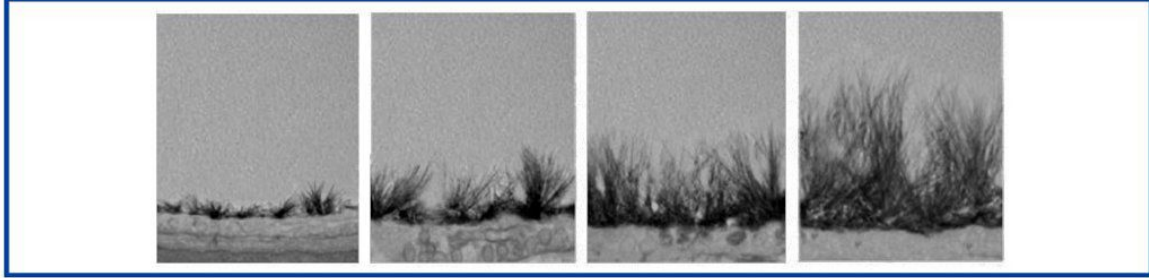
REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL GLUCOCÁLIX ENDOTELIAL, MOSTRANDO SUS PRINCIPALES COMPONENTES. EL GLUCOCÁLIX ENDOTELIAL ESTÁ LOCALIZADO EN EL LADO LUMINAL DEL ENDOTELIO VASCULAR. ESTE CONSISTE DE MOLÉCULAS SOLUBLES, UNIDAS A LA MEMBRANA (PANEL IZQUIERDO). UNIDA A LA MEMBRANA ENDOTELIAL SE ENCUENTRAN LOS PROTEOGLICANOS, CON LARGAS CADENAS LATERALES DE GAGS NO RAMIFICADOS; Y GLICOPROTEÍNAS CON CORTAS CADENAS LATERALES RAMIFICADAS DE HIDRATOS DE CARBONO. EN LA PARTE SUPERIOR DE ESTA RED SE ENCUENTRAN LOS COMPONENTES SOLUBLES DERIVADOS DEL ENDOTELIO Y DEL PLASMA, QUE INCLUYEN EL ÁCIDO HIALURÓNICO Y OTROS PROTEOGLICANOS SOLUBLES (COMO LA TROMBOMODULINA) Y VARIAS PROTEÍNAS, TALES COMO LA SUPERÓXIDO DISMUTASA EXTRACELULAR (EC-SOD) Y LA ANTITROMBINA III (AT III). JUNTOS, ESTOS COMPONENTES FORMAN EL GLUCOCÁLIX ENDOTELIAL QUE FUNCIONA COMO UNA BARRERA ENTRE EL PLASMA SANGUÍNEO Y EL ENDOTELIO EJERCIENDO VARIAS FUNCIONES EN LA HOMEOSTASIS DEL PLASMA Y LA PARED DE LOS VASOS SANGUÍNEOS (PANEL DERECHO).³



ecSOD: superoxidodismutasa extracelular. AT III: antitrombina III.

Figura 2

RESTAURACIÓN DEL GLICOCÁLIX



Referencias

1. Noble M, Drake-Holland A, Vink H. Hypothesis: arterial glycocaly dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *Q J Med* 2008;101:513-518.
2. Flessner M. Endothelial Glycocalyx and the Peritoneal Barrier. *Peritoneal Dialysis International* 2008;28:6-12.
3. Reitsma S, Slaaf D, Vink H, van Zandvoort M, Egbrink M. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2007;454:345-359.
4. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx determined by hyaluronan. *Am J Physiol* 1999;277:H508-H514.
5. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H285-H289.
6. Van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003;92:592-594.
7. Becker B, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovascular Research* 2010;87:300-310.
8. 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:e136-e142.

9. Kristová V, Kriska M, Babál P, Djibril M, Slámová J, Kurtansky A. Evaluation of endothelium – protective effects of drugs in experimental models of endothelial damage. *Physiol Res* 2000;49:123-128.
10. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-2303.
11. Perrin R, Harper S, Bates D. A Role for the Endothelial Glycocalyx in Regulating Microvascular Permeability in Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Biophys*. 2007;49:65-72.
12. Heerspink HL, Greene T, Lewis JB. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1946-1954.
13. Satchell S, Tooke J. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008; 51:714-725.
14. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C, Holleman F, Diamant M, Heine RJ, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1127-1132.
15. Broekhuizen L, Lemkes B, Mooij H, Meuwese M, Verberne H, Holleman F, Schlingemann R, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53:2646-2655.
16. Rubio-Gayosso I, Platts SH, Duling BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2247-H2256.
17. Rossetti L, Hawkins M, Chen W, Gindi J, Barzilai N. In vivo glucosamine infusion induces insulin resistance in normoglycemic but not in hyperglycemic conscious rats. *J Clin Invest* 1995;96:132-140.
18. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1-E8.
19. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998;18:1-20.
20. Vázquez J, Mathison Y, Romero-Vecchione E, Suárez C. Efecto del sulodexide sobre la capacidad de relajación y alteraciones estructurales de la aorta en ratas diabéticas por estreptozotocina. *Invest Clin*. 2010; 51:467-477.

21. Bang K, Chin H, Chae D, Joo K, Kim Y, Kim S, Ju K, Kim H, Ahn C, Oh K. Anti-Proteinuric Effect of Sulodexide in Immunoglobulin A Nephropathy. *Yonsei Med J*. 2011;52:588-594.
22. Weiss R, Niecestro R, Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs* 2007;67:2681-2696.
23. Andreozzi G. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:73-81.
24. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996;24:389-406.
25. Spinar J, Novotny J, Mayer J, Vitovec J, Spinarova L. Hemocoagulation and hemorrheology in heart failure and the possible effects of glycosaminoglycans. *Vnitr Lek* 1995;41:3-7.
26. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009;153: 118-123.
27. Kristová V, Lísková S, Sotníková R, Vojtko R, Kurtanský A. Sulodexide Improves Endothelial Dysfunction in Streptozotocin- Induced Diabetes in Rats. *Physiol. Res*. 2008;57:491-494.
28. Jin H, Lee K, Song S, Liu W, Choi J, Song C, Baek H, Park T. Sulodexide prevents peripheral nerve damage in streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2012;674:217-226.
29. Coccheri S, Sccondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. *Eur Heart J* 2002; 23:1057-1065.
30. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs. *Curr Opin Mol Ther* 2007;9:364-377.
31. Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E. A randomised, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2295-2300.
32. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1615-1625.
33. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, Penco M, Dalla Volta S, Pengo V. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:27-34.