

## El glicocálix como posible factor limitante en COVID-19

[Patricia P. Wadowski,1,\\*](#) [Bernd Jilma,2](#) [Christoph W. Kopp,1](#) [Sebastián Ertl,1,2](#) [Thomas Gremmel,1,3](#) y [Renate Koppensteiner](#)<sup>1</sup>

Información del autor [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Descargo de responsabilidad](#)

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en una carga mundial que comprende complicaciones cardiovasculares y respiratorias. Aquí, la infección de células endoteliales que causa endotelitis se discute como un mecanismo clave. Sin embargo, el conocimiento sobre las vías moleculares subyacentes sigue siendo escaso. En este dictamen nos gustaría destacar el papel de la alteración del glicocálix para la infección de células endoteliales que posiblemente sea el factor limitante de la exacerbación de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Además del desarrollo de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes que están gravemente enfermos después de la infección por SARS-CoV-2, la disfunción endotelial parece ser una causa subyacente de insuficiencia multiorgánica. De hecho, el SARS-CoV-2 infecta directamente organoides vasculares humanos *in vitro* (1) y los estudios de autopsia de pacientes que mueren por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) muestran un daño grave de las células endoteliales con membranas celulares alteradas, virus intracelulares y endotelitis (2, 3).

**El glicocálix es un regulador clave de la homeostasis de las células endoteliales, el edema tisular y los procesos inflamatorios (4). Consiste en proteoglicanos y glicoproteínas unidos a la membrana y cubre las células endoteliales en el lado del vaso luminal (4, 5). Junto con las moléculas adsorbidas del plasma sanguíneo, el glicocálix forma la capa endotelial superficial (4). Esta frágil barrera se altera en los procesos inflamatorios (6) y las enfermedades cardiovasculares (7-9) que se asocian con el resultado del paciente (10-12). Recientemente, se demostró que el grosor del glicocálix es predictivo de mortalidad en pacientes sépticos, con regiones límite perfundidas (PBR) más altas medidas dentro de las 24 h después de la admisión en la UCI en no sobrevivientes (12). Las regiones límite perfundidas se visualizaron utilizando imágenes sublinguales no invasivas de campo oscuro y se utilizaron como marcador indirecto e inverso del glicocálix (12).**

Además, durante el shock séptico, los niveles plasmáticos de glicosaminoglicanos (GAG) aumentan, lo que sugiere la destrucción del glicocalix (6, 13) con niveles plasmáticos más altos de hialuronano y heparán sulfato (HS) en los no sobrevivientes (6). Del mismo modo, los niveles urinarios de ácido hialurónico y HS son más altos en pacientes no sobrevivientes (10). Además, los niveles de GAG urinario predijeron el desarrollo y la progresión de la disfunción renal en pacientes con shock séptico y también se asociaron con la mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA (10). Finalmente, otro componente del glicocalix, el sindecano-1, se eleva continuamente en los no supervivientes sépticos, mientras que disminuye durante el curso de la enfermedad en pacientes sobrevivientes (14).

El actual COVID-2 inducido por el SARS-CoV-19 se asocia con patrones similares de exacerbación de la enfermedad, a saber, sepsis, insuficiencia renal y SDRA (3, 15). Dado que el glicocálix tiene un papel principal en el desarrollo del edema tisular según la ecuación de Starling, se ha postulado que la desintegridad del glicocálix afecta el desarrollo del SDRA (16).

Curiosamente, además de unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (17), el SARS-CoV necesita HS, el componente principal de los GAG en el glicocáliz (18), como molécula de adhesión (19). El sitio de unión sugerido de HS está constituido por residuos de aminoácidos cargados positivamente en el dominio de unión al receptor adyacente al sitio de unión ACE-2 (20).

El SARS-CoV tiene una similitud con el coronavirus humano NL63 (HCoV-NL63), un alfacoronavirus, que también utiliza ACE2 y HS para la entrada celular (21). De hecho, los proteoglicanos HS actúan como moléculas de adhesión, aumentando así la densidad de HCoV-NL63 en la superficie celular (21). El uso de glicanos como factores de unión (co-) también se observa en la interacción inicial de numerosos virus con las células huésped (22).

El virus de la gripe, el adenovirus, el rotavirus y el reovirus se unen al ácido siálico a través de proteínas de unión similares a tallos (23). El virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) utiliza galectina-3 como mediador de entrada (24). Además, la entrada celular del VHS-1 depende de la HS y especialmente de la sulfatación 3-O de residuos específicos de glucosamina del HS (25). Para el HSV-2, el sitio de entrada del SA está prácticamente inactivo (26). Tanto el HSV-1 como el HSV-2 utilizan nectina-1, que interactúa con los glicosaminoglicanos del glicocáliz, como receptor de entrada (26).

El virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) se une a la HS de una manera compleja, donde la HS puede promover la unión viral y la transcitosi a través del epitelio (27). Se ha desarrollado un glicoconjugado CD4-HS específico para inhibir la unión al VIH-1 (27).

Además, los enterovirus utilizan HS para la unión a las células huésped (28-30). La unión al HS también es utilizada por diferentes virus de la hepatitis (31-33), virus del papiloma humano (34), poliomavirus (35, 36), rinovirus (36-38) y virus Coxsackie (39, 40).

Finalmente, también los virus transmitidos por artrópodos como el chikungunya, la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis japonesa y del Valle de Murray, el virus de la encefalitis equina oriental, el virus West Nil y el virus del dengue dependen del glicocáliz como sitio de entrada (41-48).

Este hallazgo es sorprendente, ya que cuestiona el papel protector del glicocáliz. Sin embargo, para HCoV-NL63 estas observaciones se observaron *in vitro*, entre otras, mediante la adición de proteoglicanos HS al cultivo celular (21). *In vivo*, la degradación del glicocáliz y la liberación de HS soluble es parte de la inmunidad innata, ya que se reconoce como patrón molecular asociado al peligro (DAMP), promoviendo así un estallido inflamatorio por interacción del receptor tipo toll (49). Por lo tanto, la destrucción del glicocáliz parece mediar en el COVID-19 grave.

Recientemente, Stahl et al. demostraron que los pacientes con COVID-19 experimentan una pérdida adquirida de la heparanasa protectora 2 y un aumento de la PBR (50). Sin embargo, se deben realizar investigaciones futuras para proporcionar más información sobre el curso natural de la patología de la enfermedad y el papel de la HS. Además, los estudios actuales deben hacer hincapié en las mutaciones en el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 como, por ejemplo, la mutación N501Y (51) y los posibles efectos sobre la unión al HS.

El glicocáliz es una estructura muy frágil, regulada por fuerzas de cizallamiento y fuertemente susceptible a los cambios ambientales (4). Por lo tanto, durante años se ha subestimado, porque los protocolos de tinción aplicados degradaron su estructura (4). Además, la capa endotelial está determinada por la interacción del glicocáliz con diferentes proteínas plasmáticas (4). En los cultivos celulares, la formación de glicocáliz se modifica por el tipo de célula, la densidad celular, las condiciones de cultivo y el esfuerzo cortante (52). Este último influye en la estructura y

**composición del glicocálix (52). Se informó que la entrada de células virales del pseudovirus del SARS fue inhibida por la lactoferrina, que se une a HS (19).**

**Por lo tanto, asumimos que la desintegridad del glicocálix explica una mayor entrada viral. Se sabe que las condiciones inflamatorias conducen a modulaciones severas del glicocalix, incluido el desprendimiento de sus componentes como HS, sulfato de condroitina o proteínas centrales de syndecan y glipican con GAG unidos (52). Informes recientes sugieren una mayor actividad de la heparanasa en la enfermedad COVID-19 más grave (53).**

Además, la diseminación de glicocálix puede ser conferida por citoquinas y quimioatrayentes (52, 54). Este último, es decir, el sistema del complemento, se discutió como factor clave en el SDRA mediado por SARS-CoV-2 (55).

La activación de la cascada del complemento se desarrolla 1 día después de la infección por SARS-CoV (56). En esta infección, la activación de C3 tiene un papel clave en la exacerbación de la enfermedad, ya que los ratones deficientes en C3 experimentaron menos disfunción respiratoria y pérdida de peso (56).

Después de extensas modificaciones por D-gliceronil C5-epimerasa y 2-O-, 3-O- y 6-O-sulfotransferasas, HS se caracteriza por una estructura heterogénea (57). La variabilidad estructural del SA explica, por ejemplo, la activación o inhibición del sistema del complemento (57). El grado de sulfatación determina la escisión de C3b, que es acelerada por HS con menor sulfatación (58).

Los posibles enfoques terapéuticos incluyen la administración de la glicoproteína SPARC, que se ha informado que restaura el glicocálix en la miocarditis inducida por coxsackievirus-B3 (59). Además, se ha demostrado que las infusiones de albúmina preservan el glicocalix y median su recuperación (60, 61). La albúmina transporta fosfato de esfingosina-1 al endotelio, lo que inhibe la eliminación de syndecan-1 (62). Además, el sulfato de ramnan, un polisacárido extraído del alga verde *M. nitidum* tiene propiedades antivirales y antitrombóticas (63, 64). Se ha demostrado que el sevoflurano, que se usa durante la anestesia, protege contra la lesión por isquemia-reperfusión del glicocalix (65). Recientemente, se han desarrollado nanoportadores liposomales con glicocálix preensamblado y se ha demostrado que restauran la producción de NO en células endoteliales tratadas con heparanasa III (64, 66). Otra oportunidad terapéutica incluye un recubrimiento antiadhesivo del glicocalix, que consiste en una columna vertebral de dermatán sulfato con múltiples péptidos de unión a selectina, que evita la unión plaquetaria al endotelio inflamado (67). Este recubrimiento redujo la formación de trombos *in vivo* en un modelo de ratón de trombosis venosa profunda (67).

**Además, se ha especulado que la heparina, que está estrechamente relacionada con la HS, es protectora, al tiempo que se une al SARS-CoV-2 e induce su cambio conformacional (68). Además, la heparina actúa como inhibidor de la heparanasa (11). Sin embargo, el grado de sulfatación podría limitar sus efectos beneficiosos con respecto a la escisión de C3b y la activación del complemento (58). Además, la heparina interfiere con la unión de la antitrombina III al glicocalix (69). Se sabe que la antitrombina III reduce la inflamación (69-71) y protege el glicocalix de la degradación enzimática (69).**

Otro inhibidor de la heparanasa, la sulodexida, que es un glicosaminoglicano extraído de la mucosa intestinal porcina, ya se aplicó en pacientes con diabetes tipo 2 y aumentó el grosor del glicocálix retiniano y sublingual (11, 72).

En modelos preclínicos, la aplicación de atrasentan, un antagonista selectivo del receptor de endotelina A, aumentó las dimensiones del glicocalix, las concentraciones de NO y redujo la expresión de heparanasa y la albuminuria (73).

**Como la respuesta inflamatoria se considera cada vez más crucial en la exacerbación de COVID-19, el uso de esteroides podría ser útil para preservar la estructura del glicocálix en casos graves (74-76). La aplicación de dexametasona ya se recomienda en pacientes que requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica (77). Sin embargo, también se han reportado efectos adversos sobre la estructura del glicocálix y la permeabilidad endotelial de la aplicación de esteroides (78, 79).**

En resumen, aunque hasta la fecha el conocimiento sobre la patogénesis del SARS-CoV-2 aún es escaso, los hallazgos histológicos muestran endotelioitis y mediciones *recientes in vivo* sugieren disfunción endotelial como elemento integral en COVID-19 grave (2, 3, 50).

En consecuencia, nos gustaría instar a los investigadores a centrarse en modelos de preservación para la composición del glicocálix para mejorar los beneficios para el resultado del paciente.

[Vete a:](#)

## Contribuciones del autor

---

Todos los autores enumerados han hecho una contribución sustancial, directa e intelectual al trabajo, y lo aprobaron para su publicación.

[Vete a:](#)

## Conflicto de intereses

---

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

[Vete a:](#)

## Referencias

---

1. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, et al.. Inhibición de las infecciones por SARS-CoV-2 en tejidos humanos diseñados utilizando ACE2 humana soluble de grado clínico. *Celda*. (2020) 181:905–13.e7. 10.1016/j.cell.2020.04.004 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al.. Endotelitis vascular pulmonar, trombosis y angiogénesis en covid-19. *N Engl J Med*. (2020) 383:120–8. 10.1056/NEJMoa2015432 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al.. Infección de células endoteliales y endotelitis en COVID-19. *Lanceta*. (2020) 395:1417–8. 10.1016/S0140-6736(20)30937-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. El glicocálix endotelial: composición, funciones y visualización. *Archivo Pflugers*. (2007) 454:345–59. 10.1007/s00424-007-0212-8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. La capa superficial endotelial. *Archivo Pflugers*. (2000) 440:653–66. 10.1007/s004240000307 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
6. Nelson A, Berkestedt I, Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock. *Acta Anesthesiol Scand*. (2014) 58:36–43. 10.1111/aas.12223 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
7. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. El glicocálix endotelial protege contra el edema miocárdico. *Circ Res*. (2003) 92:592–4. 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

8. Wadowski PP, Kautzky-Willer A, Gremmel T, Koppensteiner R, Wolf P, Ertl S, et al. Microvasculatura sublingual en pacientes diabéticos. *Microvasc Res.* (2020) 129:103971. 10.1016/j.mvr.2019.103971 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
9. Salmón AH, Satchell SC. Disfunción del glicocálix endotelial en la enfermedad: albuminuria y aumento de la permeabilidad microvascular. *J Pathol.* (2012) 226:562–74. 10.1002/path.3964 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
10. Schmidt EP, Overdier KH, Sun X, Lin L, Liu X, Yang Y, et al.. Los glicosaminoglicanos urinarios predicen los resultados en el shock séptico y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Am J Respir Crit Care Med.* (2016) 194:439–49. 10.1164/rccm.201511-22810C [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. El glicocálix: una nueva diana diagnóstica y terapéutica en la sepsis. *Cuidado crítico.* (2019) 23:16. 10.1186/s13054-018-2292-6 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
12. Beurskens DM, Bol ME, Delhaas T, van de Poll MC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GA, et al.. La disminución del grosor del glicocálix endotelial es un predictor temprano de mortalidad en la sepsis. *Cuidados intensivos de Anaesth.* (2020) 48:310057X20916471. 10.1177/0310057X20916471 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
13. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Degradación inducida por sepsis del glicocálix endotelial. *Sci World J.* (2010) 10:917–23. 10.1100/tsw.2010.88 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Anand D, Ray S, Srivastava LM, Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients. *Clin Biochem.* (2016) 49:768–76. 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.014 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
15. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* (2020) 8:738–42. 10.1016/S2213-2600(20)30229-0 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, Dull RO. Artículo especial: el glicocálix endotelial: conceptos emergentes en edema pulmonar y lesión pulmonar aguda. *Anesth Analg.* (2013) 117:664–74. 10.1213/ANE.0b013e3182975b85 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
17. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con covid-19. *N Engl J Med.* (2020) 382:1653–9. 10.1056/NEJMs2005760 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Oohira A, Wight TN, Bornstein P. Proteoglicanos sulfatados sintetizados por células endoteliales vasculares en cultivo. *J Biol Chem.* (1983) 258:2014–21. 10.1016/S0021-9258(18)33090-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
19. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, Jiang C. Inhibición de la entrada de células pseudovirus del SARS por la unión de lactoferrina a proteoglicanos de sulfato de heparán. *PLoS ONE.* (2011) 6:E23710. 10.1371/journal.pone.0023710 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al.. La infección por SARS-CoV-2 depende del heparán sulfato celular y de la ECA2. *Celda.* (2020) 183:1043–1057.e15. 10.1101/2020.07.14.201616 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
21. Milewska A, Zarebski M, Nowak P, Stozek K, Potempa J, Pyrc K. Human coronavirus NL63 utiliza proteoglicanos de sulfato de heparán para la unión a las células diana. *J Virol.* (2014) 88:13221–30. 10.1128/JVI.02078-14 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Cagno V, Tseligka ED, Jones ST, Tapparel C. Proteoglicanos de sulfato de heparán y fijación viral: ¿receptores verdaderos o sesgo de adaptación? *Virus.* (2019) 11:596. 10.3390/v11070596 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
23. Stencel-Baerenwald JE, Reiss K, Reiter DM, Stehle T, Dermody TS. El punto óptimo: definir las interacciones virus-ácido siálico. *Nat Rev Microbiol.* (2014) 12:739–49. 10.1038/nrmicro3346 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Woodward AM, Mauris J, Argüeso P. La unión de mucinas transmembrana a galectina-3 limita la infección por herpesvirus 1 de queratinocitos corneales humanos. *J Virol.* (2013) 87:5841–7. 10.1128/JVI.00166-13 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Shukla D, Liu J, Blaiklock P, Shworak NW, Bai X, Esko JD, et al.. Un papel novedoso para el sulfato de heparán sulfatado 3-O en la entrada del virus del herpes simple 1. *Celda*. (1999) 99:13–22. 10.1016/S0092-8674(00)80058-6 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
26. Lanza PG. Virus del herpes simple: receptores y ligandos para la entrada celular. *Microbiol celular*. (2004) 6:401–10. 10.1111/j.1462-5822.2004.00389.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
27. Connell BJ, Lortat-Jacob H. Human immunodeficiency virus and heparan sulfate: from attachment to entry inhibition. *Frente Immunol*. (2013) 4:385. 10.3389/fimmu.2013.00385 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Israelsson S, Gullberg M, Jonsson N, Roivainen M, Edman K, Lindberg AM. Estudios de las interacciones del echovirus 5 con la superficie celular: el sulfato de heparán media la unión a la célula huésped. *Virus Res*. (2010) 151:170–6. 10.1016/j.virusres.2010.05.001 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
29. Goodfellow IG, Sioofy AB, Powell RM, Evans DJ. Los echovirus se unen al heparán sulfato en la superficie celular. *J Virol*. (2001) 75:4918. 10.1128/JVI.75.10.4918-4921.2001 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Tseligka ED, Sobo K, Stoppini L, Cagno V, Abdul F, Piuz I, et al.. Una mutación VP1 adquirida durante una infección diseminada por enterovirus 71 confiere capacidad de unión al heparán sulfato y modula el tropismo *ex vivo*. *PLoS Pathog*. (2018) 14:E1007190. 10.1371/journal.ppat.1007190 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Lamas Longarela O, Schmidt TT, Schöneweis K, Romeo R, Wedemeyer H, Urban S, et al.. Los proteoglicanos actúan como receptores de unión del virus de la hepatitis delta celular. *PLoS ONE*. (2013) 8:E58340. 10.1371/journal.pone.0058340 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Leistner CM, Gruen-Bernhard S, Glebe D. Papel de los glicosaminoglicanos para la unión e infección del virus de la hepatitis B. *Microbiol celular*. (2008) 10:122–33. 10.1111/j.1462-5822.2007.01023.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
33. Xu Y, Martinez P, Séron K, Luo G, Allain F, Dubuisson J, et al.. Caracterización de la interacción del virus de la hepatitis C con proteoglicanos de heparán sulfato. *J Virol*. (2015) 89:3846. 10.1128/JVI.03647-14 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. La infección por el virus del papiloma humano requiere heparán sulfato de superficie celular. *J Virol*. (2001) 75:1565. 10.1128/JVI.75.3.1565-1570.2001 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Schowalter RM, Pastrana DV, Buck CB. Los glicosaminoglicanos y los glicanos sialilados facilitan secuencialmente la entrada del poliomavirus de células de Merkel. *PLoS Pathog*. (2011) 7:E1002161. 10.1371/journal.ppat.1002161 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Khan AG, Pickl-Herk A, Gajdzik L, Marlovits TC, Fuchs R, Blaas D. La entrada de una variante HRV8 de unión al sulfato de heparán depende estrictamente de la dinamina pero no de la clatrina, la caveolina y la flotilina. *Virología*. (2011) 412:55–67. 10.1016/j.virol.2010.12.042 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
37. Bochkov YA, Watters K, Basnet S, Sijapati S, Hill M, Palmenberg AC, et al.. Las mutaciones en las proteínas VP1 y 3A mejoran la unión y replicación del rinovirus C15 en las células HeLa-E8. *Virología*. (2016) 499:350–60. 10.1016/j.virol.2016.09.025 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Vlasak M, Goesler I, Blaas D. Las variantes del rinovirus humano tipo 89 utilizan proteoglicano de heparán sulfato para la unión celular. *J Virol*. (2005) 79:5963. 10.1128/JVI.79.10.5963-5970.2005 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Zhang X, Shi J, Ye X, Ku Z, Zhang C, Liu Q, et al.. Coxsackievirus A16 utiliza glicosaminoglicanos de heparán sulfato de superficie celular como su receptor de unión. *Los microbios Emerg infectan*. (2017) 6:e65. 10.1038/emi.2017.55 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
40. Wang Y, Pfeiffer JK. Aparición de una variante de placa grande en ratones infectados con coxsackievirus B3. *mBio*. (2016) 7:E00119–16. 10.1128/mBio.00119-16 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Schwameis M, Buchtele N, Wadowski PP, Schoergenhofer C, Jilma B. Chikungunya vaccines in development. *Hum Vaccin Immunother.* (2016) 12:716–31. 10.1080/21645515.2015.1101197 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Silva LA, Khomandiak S, Ashbrook AW, Weller R, Heise MT, Morrison TE, et al.. Un polimorfismo de un solo aminoácido en la glicoproteína E2 del virus chikungunya influye en la utilización de glicosaminoglicanos. *J Virol.* (2014) 88:2385. 10.1128/JVI.03116-13 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Gardner CL, Hritz J, Sun C, Vanlandingham DL, Song TY, Ghedin E, et al.. Atenuación deliberada del virus chikungunya mediante la adaptación a la infectividad dependiente del sulfato de heparán: un modelo para el diseño racional de vacunas arbovirales. *PLoS Negl Trop Dis.* (2014) 8:E2719. 10.1371/journal.pntd.0002719 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Fernandez-Garcia MD, Meertens L, Chazal M, Hafirassou ML, Dejarnac O, Zamborlini A, et al.. La vacuna y las cepas silvestres del virus de la fiebre amarilla activan distintos mecanismos de entrada y estimulan diferencialmente las respuestas inmunitarias antivirales. *mBio.* (2016) 7:E01956–15. 10.1128/mBio.01956-15 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Lee E, Hall RA, Lobigs M. Common E protein determinants for attenuation of glycosaminoglycan-binding variants of Japanese encephalitis and west nile viruses. *J Virol.* (2004) 78:8271. 10.1128/JVI.78.15.8271-8280.2004 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Gardner CL, Ebel GD, Ryman KD, Klimstra WB. La unión al sulfato de heparán por los virus naturales de la encefalitis equina oriental promueve la neurovirulencia. *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108:16026. 10.1073/pnas.1110617108 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Artpradit C, Robinson LN, Gavrilov BK, Rurak TT, Ruchirawat M, Sasisekharan R. Recognition of heparan sulfate by clinical strains of dengue virus serotype 1 using recombinant subviral particles. *Virus Res.* (2013) 176:69–77. 10.1016/j.virusres.2013.04.017 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Lee E, Lobigs M. Mecanismo de atenuación de virulencia de variantes de unión a glicosaminoglicanos del virus de la encefalitis japonesa y el virus de la encefalitis del valle de Murray. *J Virol.* (2002) 76:4901. 10.1128/JVI.76.10.4901-4911.2002 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Simon Davis DA, Parish CR. Heparán sulfato: un glicosaminoglicano ubicuo con múltiples funciones en la inmunidad. *Frente Immunol.* (2013) 4:470. 10.3389/fimmu.2013.00470 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Stahl K, Gronski PA, Kiyan Y, Seeliger B, Bertram A, Pape T, et al.. Lesión del glicocalio endotelial en pacientes críticos con COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* (2020) 202:1178–81. 10.1164/rccm.202007-2676LE [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
51. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Evaluación temprana de la transmisibilidad de las cepas mutantes N501Y del SARS-CoV-2 en el Reino Unido, octubre a noviembre de 2020. *Euro Surveill.* (2021) 26:2002106. 10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
52. Kolarova H, Ambruzova B, Svihalkova Sindlerova L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediadores inflam.* (2014) 2014:694312. 10.1155/2014/694312 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
53. Buijsers B, Yanginlar C, Grondman I, de Nooijer A, Maciej-Hulme ML, Jonkman I, et al.. Aumento de la actividad de la heparanasa plasmática en pacientes con COVID-19. *medRxiv.* (2020). 10.1101/2020.06.12.20129304 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
54. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical disease. *Curr Opin Anesthesiol.* (2009) 22:155–62. 10.1097/ACO.0b013e328328d1b6 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

55. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al.. ¿El complemento como objetivo en COVID-19? *Nat Rev Immunol.* (2020) 20:343–4. 10.1038/s41577-020-0320-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al.. La activación del complemento contribuye a la patogénesis del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave. *mBio.* (2018) 9:E01753–18. 10.1128/mBio.01753-18 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Collins LE, Troeberg L. Heparan sulfate as a regulator of inflammation and immunity. *J Leukoc Biol.* (2019) 105:81–92. 10.1002/JLB.3RU0618-246R [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
58. Kelly U, Yu L, Kumar P, Ding JD, Jiang H, Hageman GS, et al.. El sulfato de heparán, incluido el de la membrana de Bruch, inhibe la vía alternativa del complemento: implicaciones para la degeneración macular relacionada con la edad. *J Immunol.* (2010) 185:5486–94. 10.4049/jimmunol.0903596 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Rienks M, Carai P, van Teeffelen J, Eskens B, Verhesen W, Hemmeryckx B, et al.. SPARC preserva la integridad del glicocalis endotelial y protege contra la inflamación cardíaca adversa y las lesiones durante la miocarditis viral. *Matriz Biol.* (2018) 74:21–34. 10.1016/j.matbio.2018.04.015 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
60. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, et al.. Restauración plasmática del glicocálix endotelial en un modelo de roedor de shock hemorrágico. *Anesth Analg.* (2011) 112:1289–95. 10.1213/ANE.0b013e318210385c [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Jacob M, Paul O, Mehringer L, Chappell D, Rehm M, Welsch U, et al.. El aumento de albúmina mejora la condición de los corazones de los conejillos de indias después de 4 horas de isquemia fría. *Trasplante.* (2009) 87:956–65. 10.1097/TP.0b013e31819c83b5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
62. Zeng Y, Adamson RH, Curry FR, Tarbell JM. La esfingosina-1-fosfato protege el glicocalix endotelial al inhibir el desprendimiento de sindecana-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2014) 306:H363–72. 10.1152/ajpheart.00687.2013 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Suzuki K, Terasawa M. Actividades biológicas del extracto de sulfato de rhamnan del alga verde *monostroma nitidum* (Hitoegusa). *Mar Drogas.* (2020) 18:228. 10.3390/md18040228 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. El glicocálix y su papel en la fisiología vascular y las enfermedades vasculares relacionadas. *Cardiovasc Eng Technol.* (2020). [Epub antes de imprimir]. 10.1007/s13239-020-00485-9 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
65. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP, et al.. El sevoflurano preserva el glicocalio endotelial contra la lesión por isquemia-reperfusión. *Br J Anaesth.* (2010) 104:414–21. 10.1093/bja/aeq019 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Zhang X, Sun D, Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Coneh-Gould L, et al.. Disfunción de las células endoteliales y glicocálix: un círculo vicioso. *Matriz Biol.* (2018) 71–72:421–31. 10.1016/j.matbio.2018.01.026 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
67. Wodicka JR, Chambers AM, Sangha GS, Goergen CJ, Panitch A. Development of a glycosaminoglycan derived, selectin targeting anti-adhesive coating to treat endothelial cell dysfunction. *Productos farmacéuticos (Basilea).* (2017) 10:36. 10.3390/ph10020036 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Mycroft-West C, Su D, Elli S, Li Y, Guimond S, Miller G, et al.. El dominio de unión al receptor S1 de la proteína de superficie del coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) (Spike) sufre un cambio conformacional al unirse a la heparina. *bioRxiv [Preprint].* (2020). 10.1101/2020.02.29.971093 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
69. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* (2010) 87:300–10. 10.1093/cvr/cvq137 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
70. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller AM. Antitrombina III para pacientes críticos. *Base de Datos Cochrane Syst Rev.* (2008) CD005370. 10.1002/14651858.CD005370.pub2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]



71. Leitner JM, Firbas C, Mayr FB, Reiter RA, Steinlechner B, Jilma B. La antitrombina humana recombinante inhibe la formación de trombina y la liberación de interleucina 6 en la endotoxemia humana. *Clin Pharmacol Ther.* (2006) 79:23–34. 10.1016/j.clpt.2005.10.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
72. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al.. Efecto de la sulodexide sobre el glicocalio endotelial y la permeabilidad vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Diabetologia.* (2010) 53:2646–55. 10.1007/s00125-010-1910-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Boels MG, Avramut MC, Koudijs A, Dane MJ, Lee DH, van der Vlag J, et al.. Atrasentan reduce la albuminuria restaurando la barrera glicocálica endotelial glomerular en la nefropatía diabética. *Diabetes.* (2016) 65:2429–39. 10.2337/db15-1413 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
74. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al.. La hidrocortisona preserva la barrera vascular protegiendo el glicocalio endotelial. *Anestesiología.* (2007) 107:776–84. 10.1097/01.anes.0000286984.39328.96 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
75. Brettner F, Chappell D, Nebelsiek T, Hauer D, Schelling G, Becker BF, et al.. La hidrocortisona preintervencionista sostiene el glicocalix endotelial en la cirugía cardíaca. *Clin Hemorheol Microcirc.* (2019) 71:59–70. 10.3233/CH-180384 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
76. Chappell D, Dorfler N, Jacob M, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al.. La protección contra el glicocáliz reduce la adhesión leucocitaria después de la isquemia/reperfusión. *Conmoción.* (2010) 34:133–9. 10.1097/SHK.0b013e3181cdc363 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
77. Panel de pautas de tratamiento COVID-19 Pautas de tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) *Institutos Nacionales de Salud.* Disponible en línea en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consultado el 07 de diciembre de 2020).
78. Yoneda K, Walzer PD. El efecto del tratamiento con corticosteroides en el glicocáliz de la superficie celular del alvéolo pulmonar de rata: relevancia para la relación huésped-parásito en la infección por *Pneumocystis carinii*. *Br J Exp Pathol.* (1984) 65:347–54. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Kirsch T, Beese M, Wyss K, Klinge U, Haller H, Haubitz M, et al.. La aldosterona modula la permeabilidad endotelial y la actividad endotelial de óxido nítrico sintasa mediante el reordenamiento del citoesqueleto de actina. *Hipertensión.* (2013) 61:501–8. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.196832 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]