

Trabajo original

Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares

Dr. Alberto C. Frati-Munari*

RESUMEN

Los glicosaminoglicanos (GAGs) están formados por largas cadenas de dímeros constituidos por un aminoazúcar y un ácido urónico que están sulfatados y se unen a proteínas, formando proteoglicanos. Los GAGs forman parte de la matriz extracelular de todos los órganos y tienen múltiples funciones. En los vasos constituyen el glicocáliz endotelial y la matriz extracelular del endotelio y subendotelio. El glicocáliz es la primera barrera entre las células endoteliales y el torrente sanguíneo, con sus fuerzas de tensión, moléculas de adhesión, células circulantes y sistema de coagulación. En la matriz extracelular los GAGs (sobre todo heparán sulfato) regulan la acción de quimiocinas, citosinas, factores de crecimiento y la migración celular, así como la filtración de moléculas a través del endotelio. La hipertensión venosa crónica deteriora el glicocáliz y permite la acción de moléculas de adhesión y la inflamación que daña el endotelio y las capas venosas más profundas, lo que deforma las valvas y permite la filtración de líquido, proteínas y células al espacio pericapilar y perivenular que causan inflamación de la piel y finalmente su ulceración. El deterioro del glicocáliz y la disfunción endotelial son los pasos iniciales importantes en la aterosclerosis y también en la microangiopatía diabética. En la patogenia de estos procesos intervienen los GAGs. Los GAGs con acción terapéutica en enfermedades vasculares incluyen la heparina y la sulodexida; la primera para la prevención y tratamiento de trombosis, la segunda es particularmente útil en la enfermedad venosa crónica avanzada con úlceras cutáneas, también se han utilizado exitosamente en arteriopatía obstructiva de los miembros inferiores y en microangiopatía diabética.

Palabras clave: Glicocáliz endotelial, matriz extracelular, heparán sulfato, heparina, sulodexida.

ABSTRACT

Glycosaminoglycans (GAGs) are formed by long chains of dimers of an amino-sugar and an uronic acid, mostly sulfated and bound to proteins in proteoglycans. GAGs are located in the extracellular matrix of every organ and they perform several functions. In vessels they form the endothelial glycocalyx and are found in the extracellular matrix of endothelium and subendothelium. Glycocalyx is the first barrier between endothelial cells and the bloodstream with its shear stress, adhesion molecules, circulating cells and coagulation components. GAGs in extracellular matrix (mainly heparan sulfate) regulate activity of chemokines, cytokines, growth factors, cell migration and molecule filtration through endothelium. Chronic venous hypertension damages glycocalyx allowing adhesion molecules activity and inflammation causing endothelium and deeper venous wall impairment, deforming venous valves and favoring filtration of liquids, proteins and cells into the pericapillary and perivenular space, leading to skin inflammation and ulceration. Impaired glycocalyx and endothelial dysfunction are also important initial steps in the atherosclerotic process and in diabetic microangiopathy. GAGs are involved in these pathogenetic ways. Therapeutic GAGs in vascular diseases includes heparin for prevention and treatment of thrombosis, and sulodexide. The latter has been particularly useful in the treatment of advanced stage chronic venous disease with skin ulceration. Also, has been successfully used in peripheral obstructive arteriopathy and in diabetic microangiopathy.

Key words: Endothelial glycocalyx, extracellular matrix, heparan sulfate, heparin, sulodexide.

* Medicina Interna, Médica Sur, Hospital Español.

GLICOSAMINOGLICANOS EN LAS ENFERMEDADES VASCULARES

En la primera mitad del siglo XX los azúcares se consideraron de interés por su química y metabolismo, como fuente de energía y como materiales de estructura (celulosa). En las últimas tres décadas con el desarrollo de la glicobiología se evidenció que numerosas macromoléculas en los tejidos poseen unidas moléculas de mono u oligosacáridos, llamados genéricamente glicanos.¹

ESTRUCTURA DE LOS GLICOSAMINOGLICANOS

Los glicosaminoglicanos o glucosaminoglucanos (GAGs) son una serie de compuestos formados por dímeros constituidos por un azúcar amino (D-glucosamina o D-galactosamina) y un ácido urónico (ácido D-glucurónico o ácido L-idurónico), con excepción del queratán sulfato que en vez del ácido contiene una galactosa. El grupo amino del azúcar está acetilado, por lo que no tiene carga positiva y así forma N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina y se encuentran unidos en proporción variable a grupos sulfato. Los grupos sulfato y los radicales ácidos le confieren una fuerte carga negativa (*Figura 1*). En relación con los constituyentes del dímero se forman distintos GAGs (*Cuadro I*).

Los dímeros están unidos uno al otro, formando largas cadenas no ramificadas. Salvo el ácido hialurónico que es un GAG no sulfatado, todos los demás se unen se forma covalente a proteí-

nas diversas, formando proteoglicanos (o glicoproteínas).

Los GAG se encuentran en la matriz extracelular de todo el organismo, formando parte de proteoglicanos estructurales de gran tamaño en las láminas basales y asociados a la colágena en el tejido conectivo. La concentración de los diversos GAG varía según el órgano; por ejemplo, el ácido hialurónico se encuentra en mayor concentración en el humor vítreo, tejido conjuntivo, líquido sinovial y cartílago, el heparán sulfato en hígado, pulmón, riñón, piel y endotelio vascular, el queratán sulfato en la córnea y discos intervertebrales, el condroitín sulfato en huesos y cartílagos, el dermatán sulfato en el endotelio vascular, tejido conectivo, cartílago, piel, córnea y hueso. También hay GAGs no estructurales, como la heparina.²⁻⁴

Se han identificado más de 30 proteoglicanos, tal vez los más importantes en cuanto a los vasos sanguíneos son el grupo de sindicanos (hay cuatro), el glipicano y el perlecano. Los sindicanos son glicoproteínas transmembrana que se encuentran en la superficie de las células, están formados por una proteína de 31 kDa unida a moléculas de heparán sulfato y dermatán sulfato, funcionan como correceptores de superficie e interactúan con una gran cantidad de ligandos. En las células endotelia-

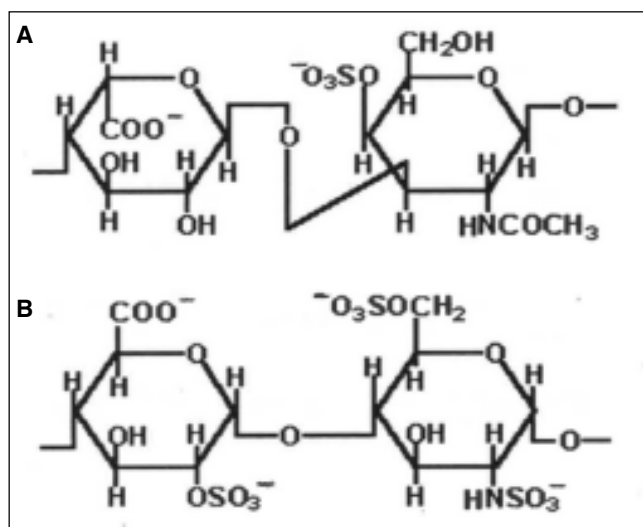


Figura 1. Estructura química de los glicosaminoglicanos. Se ejemplifica un dermatán sulfato (**A**) y un heparán sulfato (**B**). Nótese las cargas negativas de los radicales ácidos (COO^-) y de los radicales sulfato (SO_3^-).

CUADRO I

Composición de los glicosaminoglicanos.²⁻⁴

Glicosaminoglicano	Dímero repetido
Ácido hialurónico	N-acetilglucosamina Ácido D-glucurónico
Heparán sulfato	N-acetilglucosamina Ácido D-glucurónico/L-idurónico
Heparina*	D-glucosamina/N-acetilglucosamina Ácido L-idurónico/D-glucurónico
Queratán sulfato	N-acetilglucosamina D-galactosa
Condroitín sulfato	N-acetilgalactosamina Ácido D-glucurónico
Dermatán sulfato	N-acetilgalactosamina Ácido L-idurónico

*A diferencia del heparán sulfato, 80% de la N-acetilglucosamina está desacetilada y 70% del ácido urónico es idurónico. La heparina se produce en exclusiva por los mastocitos, mientras que el heparán sulfato puede producirse virtualmente en todas las células.

les se encuentran sobre todo el sindicano-1 y el sindicano-2; en las células nerviosas, el sindicano-3; mientras que el 4 domina en los fibroblastos y epitelios, junto con el 1.^{5,6} El glicoproteo es otro proteoglicano de la superficie celular formado por una proteína de 62 kDa unida a heparán sulfato, se unen al VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) e interactúan con la antitrombina III.⁷ El perlecano es un gran proteoglicano con una proteína de 467 kDa unido a heparán sulfato y condroitín sulfato, se encuentra principalmente formando parte de membranas basales de muchos tejidos; a través del heparán sulfato tiene un papel clave en la regulación de FGF-2 (factor 2 de crecimiento de fibroblastos), controlando la replicación de las células musculares lisas en la vasculogénesis, representa una barrera al paso de macromoléculas catiónicas a través de la membrana basal glomerular renal e interviene en la protección de la matriz extracelular del cartílago.^{8,9}

FUNCIÓN DE LOS GLICOSAMINOGLICANOS

Los GAGs y sus proteoglicanos retienen una gran cantidad de agua y sodio, formando geles que mantienen hidratada la matriz extracelular. En el cartílago contribuyen a dar una matriz capaz de soportar fuerzas de compresión. En la matriz extracelular pueden unirse a citocinas (ejemplo: IL-2, IL-7, IL-8, TNF- α), a quimiocinas (ejemplo: MIP-1 β , SDF-1), a factores de crecimiento y morfógenos (ejemplo: FGFs, receptores de FGF, HGF, VEGF, TGF- β), protegiéndolos de enzimas proteolíticas; pueden actuar como receptores de proteasas y de inhibidores de proteasas y como reguladores de la migración celular. En las membranas celulares actúan como correceptores de varios factores de crecimiento tipo tirosina-cinasa y cooperan con integrinas y otros receptores de adhesión celular regulando las interacciones intercelulares y la motilidad celular.⁴

En las membranas basales endoteliales, peritoneales y glomerulares los GAG contribuyen a formar poros de diferentes tamaños y actúan como filtros selectivos por tamaño y carga eléctrica (los GAG son fuertemente electronegativos), así regulan el tráfico de moléculas y de células. Son componentes esenciales del glicocáliz del endotelio vascular y del peritoneo, proveen una capa que protege contra la abrasión, la infección y la adhesión plaquetaria. Específicamente el heparán sulfato es importante en la acción de secuestrar factores de crecimiento y modular la permeabilidad selectiva de proteínas en el peritoneo.¹⁰

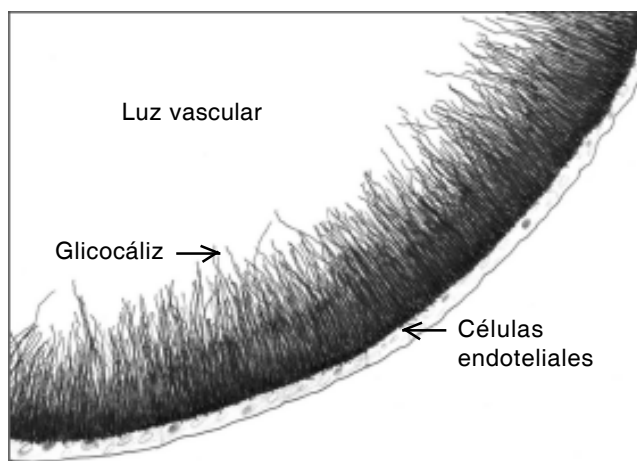


Figura 2. Representación del glicocáliz del endotelio vascular de un capilar visto en microscopia electrónica. El espesor del glicocáliz puede ser menor en otros vasos. Modificado de micrografías de Becker, *et al.*¹² y Nieuwdorp, *et al.*¹⁹

Una estructura a la que en los últimos años se le ha dado una importancia creciente es el glicocáliz (o glicocáliz) endotelial. Éste es una membrana formada por una malla de proteoglicanos, principalmente sindecanos y glicoproteos, los cuales emergen desde el interior de las células endoteliales y GAGs sulfatados (en especial heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y queratán sulfato, en ese orden), así como ácido hialurónico. Quizá se asocia por carga eléctrica con proteínas plasmáticas, así aumenta el espesor funcional de esta capa, llamada también capa de superficie endotelial. El espesor del glicocáliz es variable, depende del vaso estudiado y de la técnica utilizada para demostrarlo; se ha observado que se extiende intraluminalmente hasta 0.5-3 μm ^{11,12} (Figura 2).

Las funciones del glicocáliz son múltiples:

- Transforma el esfuerzo de tensión (*shear stress*) que actúa sobre el endotelio; regula la liberación de óxido nítrico (NO), actuando como mecanosensor a las fuerzas de tensión.
- Mantiene la permeabilidad vascular; la degradación de los GAGs del glicocáliz produce aumento de la permeabilidad capilar y del hematocrito capilar y reduce la resistencia al flujo en la microcirculación.
- Protege a la pared vascular contra el estrés oxidativo; la superóxido-dismutasa extracelular (que convierte a los radicales de oxígeno en peróxido de hidrógeno) está unida a los proteoglicanos-heparán sulfato en el glicocáliz, el daño del glicocáliz se acompaña de disminución de esta enzima.

- Interviene como regulador de la coagulación sanguínea, minimizando la generación de trombina; el dermatán sulfato presente en el glicocáliz endotelial tiene una acción antitrombótica al interactuar con el cofactor II de la heparina, el GAG antitrombótico es predominante en la pared vascular;¹³⁻¹⁵ la lesión del glicocáliz tiene como resultado la generación de trombina y la adhesión plaquetaria en pocos minutos, esto explicaría por qué las citocinas proinflamatorias (ejemplo TNF- α) que lesionan el glicocáliz pueden inducir la coagulación en el interior de los vasos.
- Atenúa la adhesión de leucocitos y plaquetas; las dimensiones del glicocáliz > 100 nm y aún mayores con la unión de glicoproteínas *in vivo* exceden por mucho las de las moléculas de adhesión (IAM-1, selectinas P y L, ICAMs, VCAMs, PECAM, integrinas, etc.) que tendrían alrededor de 10 nm de longitud; este impedimento físico previene la adhesión de leucocitos y plaquetas. En cambio, el daño del glicocáliz al reducir su es-

pesor de manera sustancial permite la adhesión de leucocitos y plaquetas, mientras que la restauración del glicocáliz con infusión de GAG disminuye la adhesión leucocitaria a las paredes vasculares; así, los ratones carentes de síndecan-1 (*knock out*) aumentan la adhesión de leucocitos y la diapédesis.

- En las arteriolas el glicocáliz indemne reduce la extravasación de partículas de LDL al espacio subendotelial.^{10-12,16}

La composición del glicocáliz se mantiene por el balance entre la biosíntesis de los GAGs y sus proteoglicanos, por las células endoteliales y su pérdida mediada por proteasas. Diversos factores acentúan la última: inflamación (TNF- α , endotoxinas, lipopolisacáridos bacterianos), isquemia como en el fenómeno isquemia/reperfusión, las LDL oxidadas y la hipervolemia. La hiperglucemia en la diabetes experimental en animales, así como en la diabetes humana, se acompaña de degradación y adelgazamiento del glicocáliz.¹⁷⁻¹⁹

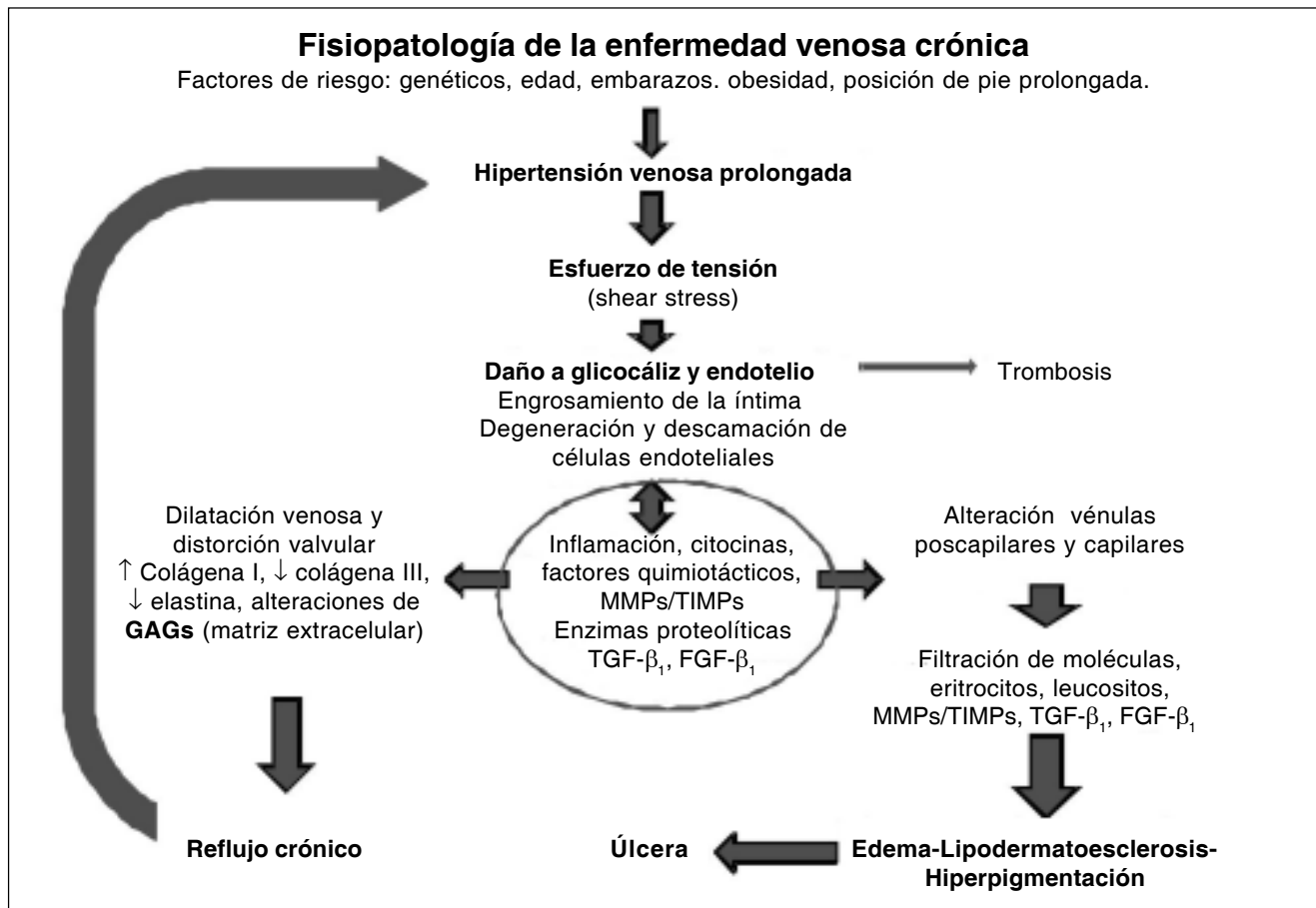


Figura 3. Esquema de la fisiopatología de la enfermedad venosa crónica. GAGs: glicosaminoglicanos. MMPs: metaloproteinasas. TIMPs: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. TGF- β_1 : factor de crecimiento transformador- β_1 . FGF- β_1 : factor de crecimiento de fibroblastos- β_1 (para mayor explicación consultar el texto).

GLICOSAMINOGLICANOS EN LAS ENFERMEDADES VASCULARES

Enfermedad venosa crónica

Al revisar la fisiopatología de la enfermedad venosa crónica es evidente la posible participación de los GAGs en varios procesos (*Figura 3*).

La hipertensión venosa prolongada, originada por cualquiera de los factores de riesgo o por su combinación, es la que inicia el proceso de daño a las venas. El grado de hipertensión venosa se correlaciona con la gravedad de la enfermedad venosa crónica. La presión venosa causa fuerzas de tensión (*shear stress*) sobre las paredes, directamente sobre el glicocáliz que modula la tensión y la transfiere al endotelio,^{12,20} las condiciones normales promueven la liberación de factores protectores de inflamación y de estrés oxidativo, pero la disminución o el incremento de las fuerzas de tensión favorece la inflamación y la trombosis.²¹ La inflamación y la isquemia inducen el desprendimiento de componentes del glicocáliz.¹⁶

Con microscopía electrónica se ha observado en las venas varicosas una marcada degeneración de las células endoteliales y descamación de la capa endotelial.²² Los estudios experimentales demuestran que las válvulas venosas toleran la hipertensión venosa por periodos limitados, pero cuando la hipertensión venosa se prolonga e induce inflamación hay remodelación y pérdida de las válvulas.¹⁸ En las venas varicosas se ha encontrado infiltración por monocitos y macrófagos, aumento de citosinas, de factores quimiotácticos, de enzimas proteolíticas (proteinasas de serina) y una relación alterada de varias metaloproteinasas de la matriz extracelular y sus inhibidores tisulares (MMPs/TIMPs), niveles elevados de factor de crecimiento transformador β_1 (TGF- β_1) y de factor de crecimiento de fibroblastos β (FGF- β) que serían responsables de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, de la estimulación de síntesis de colágena y elastina, y de acciones quimiotácticas y mitogénicas en células musculares lisas. En las venas varicosas se ha encontrado una alteración en la proporción de GAGs de la matriz extracelular,²³ incremento de la producción de colágena I y disminución de la colágena III, así como disminución de la elastina. La inflamación produciría primero alteraciones estructurales de la pared venosa, seguidas de dilatación venosa y después, o simultáneamente, daño valvular.^{18,24-26}

El daño valvular favorece el reflujo crónico y un ulterior aumento de la presión venosa, del esfuerzo de tensión y de los cambios mencionados. Además, las alteraciones estructurales de las venas se acom-

pañan de un pobre efecto de la bomba músculo-venosa para disminuir la presión venosa durante el ejercicio, empeorando el defecto inicial.²¹

La hipertensión venosa se transmite a la microcirculación, especialmente a las vénulas poscapilares y a los capilares, en donde aparecen fenómenos similares a los descritos arriba, la adhesión de los leucocitos al endotelio (interacción de selectinas L y E y otras moléculas de adhesión como ICAM-1) podría ser un paso inicial en la diapédesis de leucocitos;²⁴ las alteraciones endoteliales facilitan la filtración de macromoléculas (fibrinógeno, α_2 -macroglobulina) y de eritrocitos al espacio intersticial. El espacio intersticial perivascular se rodea de proteínas de la matriz extracelular y forma un manguito perivascular. Los leucocitos, el exceso de TGF- β_1 que estimula a fibroblastos y la desproporción MMPs/TIMPs originan degeneración de la matriz extracelular y fibrosis. Los productos derivados de la degradación de los eritrocitos filtrados (Fe⁺⁺⁺, ferritina), además de hiperpigmentación de la piel, promueven mayor inflamación.^{27,28}

Los cambios inflamatorios de la piel y las distintas citosinas proinflamatorias, causarían apoptosis de queratinocitos, despegamiento dermoepidérmico con lesiones similares a ampollas que progresan a ulceraciones crónicas.²⁹

Entonces, los GAGs están involucrados en el deterioro del glicocáliz endotelial y del endotelio vascular, la filtración de células y de moléculas proinflamatorias y sus interacciones con la matriz extracelular.

Aterosclerosis

En la aterosclerosis la alteración fundamental es el engrosamiento de la íntima con depósito de lípidos subendoteliales (LDL en especial) que se oxidan y son fagocitados por macrófagos, formando células espumosas, este acúmulo se rodea de una capa fibrosa, dando lugar a la placa aterosclerosa que estrecha la luz arterial y eventualmente se rompe generando la formación intravascular de un trombo.

El proceso quizá inicie por alteraciones del glicocáliz, lo que se apoya por:

- Las dimensiones del glicocáliz son menores en las regiones de las arterias con alto riesgo de lesiones aterosclerosas como bifurcaciones y curvaturas, lo que coincide con engrosamiento de la íntima y de la capa subendotelial,³⁰ sitios en los que se incrementa el acúmulo de lípidos;³¹
- La dieta aterogénica trastorna el glicocáliz en la rata³² y la exposición a altas concentraciones de

LDL oxidadas degrada la capa de superficie endotelial.^{33,34}

- Diversos experimentos señalan que las fuerzas de tensión (*shear stress*) adecuadas incrementan el contenido de hialuronano y de GAGs sulfatados en el glicocáliz; ocurre lo contrario si están alteradas,³⁵ la importancia de unas “buenas” fuerzas de tensión se demuestra por la asociación entre bajas fuerzas de tensión con el engrosamiento de la íntima-media y aterosclerosis carotídea en individuos con bajo riesgo cardiovascular;³⁶
- Las fuerzas mecánicas derivadas de la tensión se trasladan del glicocáliz a las células endoteliales, quizá a través del citoesqueleto de éstas;³⁷
- La reducción del ácido hialurónico del glicocáliz por acción de la hialuronidasa o del heparán sulfato por heparinasa III causan disminución de la liberación de óxido nítrico derivado del endotelio, inducido por fuerzas de tensión;^{38,39}
- Las alteraciones del glicocáliz se acompañan de disfunción endotelial, incrementan su permeabilidad a macromoléculas⁴⁰⁻⁴² y facilitan la adhesión de monocitos al endotelio, a través de selectina-L y su interacción con proteoglicanos-heparán sulfato.⁴³ Las alteraciones del glicocáliz serían las mediadoras de los trastornos del endotelio vascular.

En la aterosclerosis la disfunción endotelial tiene un papel importante, pues se ha demostrado que existe aun en sujetos asintomáticos y aumenta con los factores de riesgo cardiovascular,⁴⁴ aparece de forma temprana en el desarrollo de la enfermedad y se relaciona con la severidad y la extensión del daño ateroscleroso.⁴⁵ La función endotelial modificada por LDL y otros factores de riesgo incrementa la degradación de proteoglicanos de heparán sulfato de la matriz extracelular subendotelial, libera mediadores de inflamación como citosinas, factores de crecimiento derivados de plaquetas y factores quimiotácticos y disminuye los efectos vasoprotectores del óxido nítrico (vasodilatación, inhibición de adhesión de plaquetas y leucocitos, inhibición de activación de células musculares lisas, antioxidante).^{46,47} En conjunto, estas alteraciones permiten el acúmulo de LDL, su oxidación, la inflamación y la fibrosis características de la placa de ateroma.

En animales de experimentación, la dieta rica en colesterol y la exposición a altas concentraciones de LDL oxidadas reducen el espesor del glicocáliz e incrementan la adhesión plaquetaria. Además, se ha observado una relación inversa entre el espesor del glicocáliz y el de la íntima, lo que se acentúa en las

zonas propensas a las lesiones.³⁰ En los humanos la aterosclerosis se asocia con una disminución del volumen de la capa de superficie endotelial que se recupera parcialmente con el tratamiento con rosuvastatina.⁴⁸ En las arterias coronarias durante el desarrollo de la aterosclerosis y durante el envejecimiento existe aumento de tejido conectivo producido por células del músculo liso, engrosamiento de la íntima y un gran aumento de GAGs sulfatados, especialmente condroitin sulfato y dermatan sulfato.⁴⁹ En cambio, la síntesis de heparán sulfato está disminuida en las arterias con lesiones ateroscleróticas y en diabéticos.⁵⁰ En experimentos se ha demostrado una asociación inversa entre el contenido de heparán sulfato y la hiperglucemia en monos diabéticos, así como con el contenido de colesterol de la aorta, mientras que el contenido de dermatán sulfato se asoció al incremento de colesterol.³² La disminución de heparán sulfato promueve la unión de lipoproteínas a la matriz subendotelial, lo que puede ser fundamental en la aterogénesis.⁵¹ Diversos estímulos aterogénicos (lipoproteínas, hiperglucemia) reducen la expresión de perlecano, y como éste es un inhibidor potente de la actividad de las células del músculo liso, de la trombogénesis y de la hiperplasia de la íntima, podría tener un papel importante en la aterogénesis.⁵²⁻⁵⁴ Este conjunto de datos sugiere una participación importante de los GAGs en el proceso aterosclerótico y probablemente en su protección.

Microangiopatía

El padecimiento que típicamente causa microangiopatía es la diabetes mellitus. En individuos sanos la hiperglucemia aguda causa disminución del volumen del glicocáliz, incremento de los niveles circulantes de hialuronano, disfunción endotelial y activación de la coagulación con incremento significativo de dímero-d.¹⁷

En la diabetes tipo 1 hay disminución del volumen del glicocáliz endotelial respecto a controles sanos, la que es más pronunciada en presencia de microalbuminuria.¹⁹

En la actualidad muchas evidencias sugieren que la diabetes mellitus se acompaña de disfunción endotelial y que ésta se relaciona con aterosclerosis, con microalbuminuria y microangiopatía generalizada.⁵⁵ Se han explorado alteraciones de los GAGs en la microangiopatía diabética, en concreto en la nefropatía diabética, ya que las cargas altamente electronegativas de los proteoglicanos con heparán sulfato determinan la permeabilidad de la membrana basal glomerular. En humanos con nefropatía

diabética se ha demostrado disminución de heparán sulfato de la membrana glomerular,⁵⁶ lo que concuerda con la presencia de heparanasa en los capilares glomerulares y en el epitelio tubular y su incremento en la orina de individuos con diabetes tipo 1 en relación con peor control glucémico.⁵⁷ Además, altas concentraciones de glucosa inducen una disminución en la producción de proteoglicano-heparán sulfato por las células mesangiales y células epiteliales viscerales glomerulares en cultivos celulares.⁵⁸

GLICOSAMINOGLICANOS EN LA TERAPÉUTICA

Diversos GAGs se han utilizado en la terapéutica. Sin duda el más usado desde hace más de cincuenta años y con sólidas evidencias de su eficacia anticoagulante es la heparina. Sin embargo, las aplicaciones de la heparina y de sus fracciones de bajo peso molecular se han limitado a la terapéutica y a la profilaxis de las trombosis venosas y arteriales.

En los últimos años han aparecido otros GAGs con acción farmacológica, el más estudiado en padecimientos vasculares es la sulodexida. Ésta se constituye por 80% de heparán sulfato y 20% de dermatán sulfato que una vez administrado se une

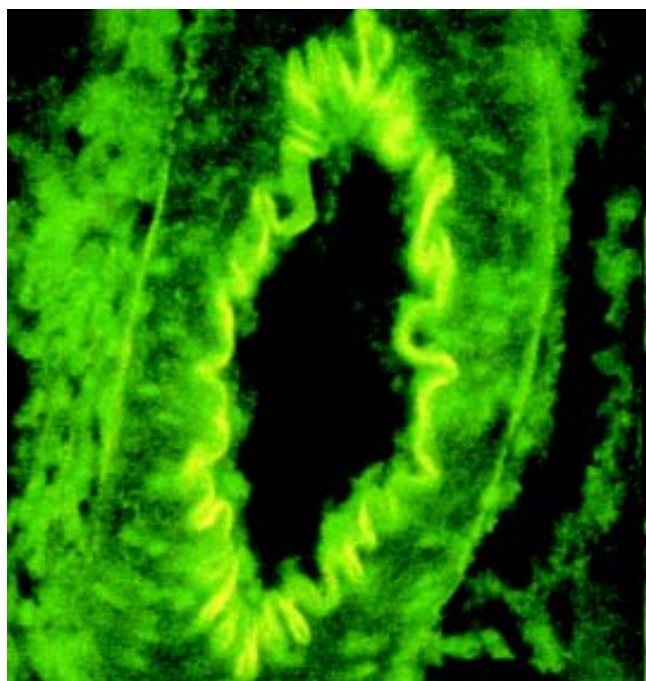


Figura 4. Vaso de una rata después de la administración de sulodexida marcada con fluoresceína; se observa este fármaco localizado en la capa íntima. Fotografía cortesía de Alfa Wassermann SpA.

especialmente al endotelio vascular⁵⁹ (Figura 4) con acción antitrombótica y fibrinolítica, sin apreciable acción anticoagulante sistémica. El efecto deriva de una acción dual que cataliza la inhibición de trombina por la antitrombina III y el cofactor II de la heparina, así como de la marcada reducción de los niveles de PAI-1 y un aumento de la actividad de tPA. Además reduce la viscosidad sanguínea, los niveles de fibrinógeno y de triglicéridos séricos y la agregación plaquetaria durante la formación del trombo. También posee actividad antiproliferativa de las células musculares lisas, inhibe parcialmente la formación de placa ateromatosa y posee acción antiinflamatoria vascular,⁶⁰⁻⁶⁴ así como sólidas evidencias en la protección del endotelio vascular, como son:

- **In vitro.** En cultivos de células endoteliales la sulodexida previene la producción intracelular de radicales libres y la liberación de MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) y de IL-6 (interleucina-6) inducidas por glucotoxicidad.⁶⁵
- **In vivo.** En ratas diabéticas mejora la disfunción endotelial y los trastornos de relajación arterial inducidos por acetilcolina que depende del endotelio vascular, pero no modifica la dilatación independiente del endotelio por nitroprusiato de sodio; corrige la disminución de sintasa de óxido nítrico que es un enzima de origen eminentemente endotelial; corrige el aumento de células endoteliales circulantes, y revierte las alteraciones morfológicas de la íntima y de la adventicia de la aorta.⁶⁶⁻⁶⁸

En humanos diabéticos tipo 2, el tratamiento con sulodexida restaura el espesor del glicocáliz endotelial (que se encuentra disminuido en los diabéticos en comparación con los sanos), disminuye los niveles de hialuronidasa plasmática que reflejan el catabolismo del glicocáliz y normaliza la tasa de escape transcápilar de albúmina, demostrando reparación del glicocáliz y/o del endotelio vascular.⁶⁹

En la enfermedad venosa crónica se ha demostrado que el tratamiento con sulodexida va seguido de:

- Mejoría flebodinámica demostrada con ultrasonografía-Doppler y con pletismografía: disminución de la hipertensión venosa tibial posterior, en especial la ortostática, disminución de la capacidad venosa y de la distensibilidad, aumento del tono venoso y mejoría de la microcirculación con disminución del coeficiente de filtración capilar y aumento de la perfusión valorada por oximetría cutánea.⁷⁰⁻⁷²
- Mejoría clínica en la pesantez, prurito, dolor, edema y alteraciones cutáneas en comparación

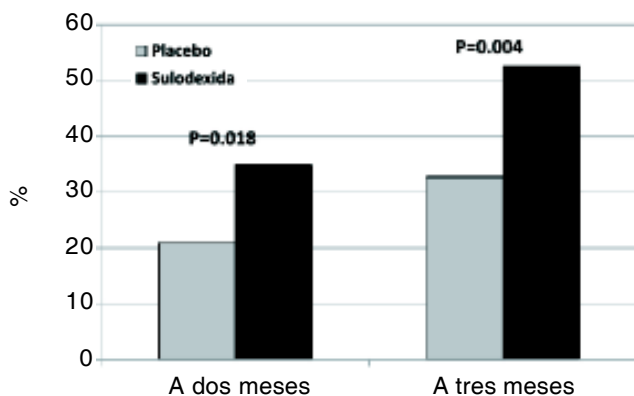


Figura 5. Como parte del estudio multicéntrico SVAVIS (*Sulodexide Arterial Venous Italian Study*) 235 enfermos con úlceras venosas crónicas de las piernas recibieron tratamiento local convencional; al azar la mitad recibió además sulodexida y la otra, placebo durante 90 días. La proporción de úlceras curadas fue significativamente mayor con sulodexida a los dos y tres meses de observación. Con datos de Coccheri, *et al.*⁷⁶

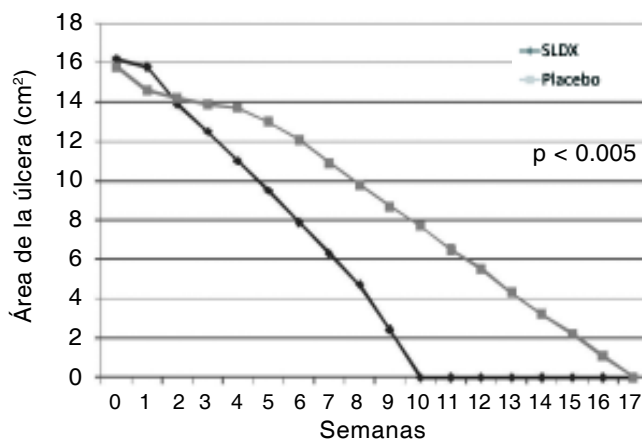


Figura 6. Área de la úlcera. La administración de sulodexida se comparó con placebo, además del tratamiento convencional, hasta la curación de la úlcera venosa de las piernas. En el grupo con el medicamento, 100% de las úlceras curaron en diez semanas; en el grupo control, a las 17 semanas ($p < 0.005$). Con datos de Kucharzewski, *et al.*⁷⁷

con el tratamiento convencional, incluyendo flebotónicos,⁷⁰⁻⁷⁴ y

- Curación de las úlceras venosas crónicas en un tiempo significativamente menor que con el tratamiento convencional⁷⁵⁻⁷⁷ (Figuras 5 y 6), resultados concordantes con un gran estudio observacional.⁷⁸ También se ha utilizado con éxito en tromboflebitis y varicoflebitis,^{79,80} además en la prevención a largo plazo de la recurrencia de trombosis venosa profunda.⁸¹

El glicocáliz vascular se puede medir *in vivo*, por lo que se ha sugerido que su medición se incluya como uno de los factores para la estratificación del riesgo cardiovascular.⁸² Se ha propuesto que el tratamiento de la aterotrombosis esté dirigido a cuatro objetivos:⁸³

- Glicocáliz.
- Endotelio.
- Formación de placa aterosclerosa.
- Trombosis.

Por sus varios mecanismos farmacodinámicos, la sulodexida tiene acciones en los cuatro aspectos y se ha probado con éxito en la enfermedad arterial obstructiva periférica. En ésta se observó que el tratamiento con sulodexida por vía oral, con o sin un curso previo de aplicación intramuscular, va seguido de mejoría significativa de la claudicación intermitente, de la distancia caminada sin dolor y de la distancia máxima caminada, así como menor fre-

cuencia de episodios de complicaciones aterosclerosas en otros territorios.^{84,85} Resultados similares se han reportado en la macroangiopatía diabética sintomática de los miembros inferiores.⁸⁶ Se han descrito beneficios clínicos con sulodexida en el vértigo de origen vascular,⁸⁷ en la demencia vascular⁸⁸ y en un caso con ateromas carotídeos.⁸⁹

En los trastornos de los pequeños vasos, la administración de sulodexida ha sido útil en el tratamiento de la trombosis venosa retiniana parcial,⁹⁰⁻⁹³ de la retinopatía diabética⁹⁴⁻⁹⁷ y en la nefropatía diabética en fase de micro o macroalbuminuria.⁹⁸⁻¹⁰⁰

CONCLUSIONES

En las últimas décadas, los progresos en los conocimientos de la bioquímica, glicobiología, microscopía electrónica y de la fisiopatología en general, han llevado a conocer el papel fundamental de los glicosaminoglicanos en la estructura y en los procesos de regulación biológica en el organismo. Son importantes en los vasos los glicosaminoglicanos heparán sulfato y dermatán sulfato, los primeros sobre todo en la matriz extracelular, los segundos en el glicocáliz vascular y como anticoagulante local al actuar sobre el cofactor II de la heparina.

Los glicosaminoglicanos con actividad terapéutica en las enfermedades vasculares incluyen la heparina y sus fracciones de bajo peso molecular, con indudable utilidad preventiva y terapéutica de las trombosis. Otro glicosaminoglicano, del que ya se ha acumulado considerable experiencia terapéutica,

es la sulodexida, especialmente útil en la enfermedad venosa crónica avanzada con úlceras venosas. También ha mostrado utilidad en trastornos arteriales (arteriopatía obstructiva) y microvasculares.

REFERENCIAS

- Varki A, Sharon N. Chapter 1. Historical background and overview. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. (ed.). *Essential of glycobiology*. 2nd. Ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009 NBK 1931 PMID: 20301255.
- Yung S, Chan TM. Glycosaminoglycans and proteoglycans: overlooked entities? *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl. 2): S104-S109.
- Varki A, Lowe JB. Chapter 6. Biological roles of glycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. (eds.). *Essentials of glycobiology*. 2nd. ed. Cold Spring Harbor (NY) Cold Spring Harbor Laboratory Press: 2009 NBK1897 PMID: 20301233.
- Esko JD, Kimata K, Lindahl U. Chapter 16. Proteoglycans and sulfated glycosaminoglycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. (ed.). *Essentials of glycobiology*. 2nd. Ed. Cold Spring Harbor (NY) Cold Spring Harbor Laboratory Press: 2009 NBK 1900 PMID 20301236.
- Kim CW, Goldberger OA, Gallo RL, Bernfield M. Members of syndecan family of heparan sulphated proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development specific patterns. *Molec Biol Cell* 1994; 5: 797-805.
- Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J* 1997; 327: 1-16.
- Kjellén L, Lindahl U. Proteoglycans: structures and interactions. *Ann Rev Biochem* 1991; 60: 443-75.
- Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 609-52.
- Olsen BR. Life without perlecan has its problems. *J Cell Biol* 1999; 147: 909-11.
- Yung S, Chan TM. Glycosaminoglycans and proteoglycans: overlooked entities? *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl. 2): S104-S109.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 507-11.
- 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.
- Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology* 2002; 12: 117R-125R.
- Tovar AM, de Mattos DA, Stelling MP, Sarcinelli-Luz BS, Nazareth RA, Monrau PA. Dermatan sulfate is the predominant antithrombotic glycosaminoglycan in vessel walls: implications for a possible physiological function of heparin cofactor II. *Biochem Biophys Acta* 2005; 15: 45-53.
- He L, Giri TK, Vicente CP, Tollefsen DM. Vascular dermatan sulfate regulates the antithrombotic activity of heparin cofactor II. *Blood* 2008; 111: 4118-25.
- Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1672-H1680.
- Nieuwdorp M, Van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, Van Lieshout MH, Levi M, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction, and coagulation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-6.
- Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JAE, Ince C, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127-32.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Hayden A, Levi M, et al. Tumor necrosis factor- α inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis* 2009; 2012: 296-303.
- Secomb TW, Hsu R, Pries AR. Effect of the endothelial surface layer on transmission of fluid shear stress to endothelial cells. *Biorrheology* 2001; 38: 143-50.
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides A, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
- Wali MA, Eid RA. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res* 2002; 38: 63-74.
- Wolanska M, Sobolewski K, Glowinski S, Kowaleski R, Plonski A. Glycosaminoglycans of normal veins and their alterations in varicose veins and varicose veins complicated by thrombophlebitis. *Eur Surg Res* 2001; 33: 28-32.
- Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S11-S19.
- Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23: 85-98.
- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008; 47: 183-92.
- Pappas PJ, You R, Rameshwar P, Gorti R, DeFouw DO, Phillips CK, et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic insufficiency is associated with increased transforming growth factor- β 1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1129-45.
- Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, Kistner RL, Morrison N, Pannier F, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007; 46: 54S-67S.
- Simka M. Cellular and molecular mechanisms of venous ulcers development. The "puzzle" theory. *Int Angiol* 2010; 29: 1-19.
- Van den Berg BM, Spaan JAE, Rolf TM, Vink H. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima media ratios at the murine carotid artery bifurcation. *Am J Physiol* 2006; 290: H915-H920.
- Wang S, Okano M, Yoshida Y. Ultrastructure of endothelial cells and lipid deposition on the flow dividers of brachiocephalic and left subclavian arterial bifurcation of the rabbit aorta. *J Jpn Atheroscler Soc* 1991; 19: 1089-100.
- Edwards IJ, Wagner JD, Vogl-Willis CA, Litwak KN, Cefalu WT. Arterial heparan sulfate is negatively associated with hyperglycemia and atherosclerosis in diabetic monkeys. *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 6-17.
- Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol* 2001; 280: H1051-H1057.
- Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101: 1500-2.
- Gouverneur M, van den Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of endothelial

- glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Int Med* 2006; 259: 393-400.
36. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Farinaro E, Gnasso A. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464-8.
 37. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *PNAS* 2003; 100: 7988-95.
 38. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JAE, Kajiya F. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycan in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H722-H726.
 39. 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.
 40. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hialuronan. *Am J Physiol* 1999; 277: H508-H514.
 41. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1471-6.
 42. Perrin RM, Harper SJ, Bates DO. A role of endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys* 2007; 49: 65-72.
 43. Giuffrè L, Cordey AS, Monai N, Tardy Y, Xchapiira M, Spertini O. Monocyte adhesion to activated aortic endothelium: role of L-selectin and heparan sulfate proteoglycan. *J Cell Biol* 1997; 136: 945-56.
 44. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interactions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-74.
 45. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-8.
 46. Davignon J, Ganz P. Atherosclerosis: evolving vascular biology and clinical implications. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III-27-III-32.
 47. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp cardiol Supl* 2006; 6: 21A-30A.
 48. Meuwese MC, Mooij HL, Nieuwdorp M, van Lith B, Mark R, Vink H, et al. Partial recovery of endothelial glycocalyx upon rosuvastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2009; 50: 148-53.
 49. Ylä-Herttuala S, Sumuuvuori H, Karkola K, Möttönen M, Nikkari T. Glycosaminoglycans in normal and atherosclerotic human coronary arteries. *Lab Invest* 1986; 54: 402-7.
 50. Wasty F, Alavi MZ, Moor S. Distribution of glycosaminoglycans in the intima of human aortas: changes in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 316-22.
 51. Pillarisetti S, Paka L, Obunike JC, Berglund L, Goldberg IJ. Subendothelial retention of lipoprotein (a). Evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. *J Clin Invest* 1997; 100: 867-87.
 52. Vogl-Willis CA, Edwards IJ. High-glucose-induced structural changes in the heparan sulfate proteoglycan, perlecan, of cultured human aortic endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1672: 36-45.
 53. Segev A, Nili N, Strauss BH. The role of perlecan in arterial injury and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 603-10.
 54. Pillarisetti S. Lipoprotein modulation of endothelial heparan sulfate proteoglycans (perlecan) and atherogenicity. *Trend Cardiovasc Med* 2000; 10: 60-5.
 55. Hadi HAR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 853-76.
 56. Tamsma JT, van der Born J, Brujin JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden J. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular Basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37: 313-20.
 57. Katz A, Van-Dijk DJ, Aingorn H, Erman A, Davies M, Darmon D, et al. Involvement of human heparanase in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 996-1002.
 58. Van Det NF, Van den Born J, Tamsma JT, Verhagen NA, Berden JH, Brujin JA, et al. Effects of high glucose production of heparan sulfate proteoglycan by mesangial and epithelial cells. *Kidney Int* 1996; 49: 1079-89.
 59. Marchi E, Barbanti M, Milani MR, Breccia-Fratadocchi A, Fini A, Silvestro L, Da Col R. Pharmacokinetic studies using radio-and fluorescence- labelled glycosaminoglycans. Part 1. Congresso Italo-Tedesco: Trends in glycosaminoglycan research: Results and perspectives on novel approaches to pharmacokinetics and metabolism. Villa Vigomi, Como, Italy, May 14/16, 1992.
 60. Haremborg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998; 18: 1-20.
 61. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Seminars Tromb Hemost* 1998; 24: 127-38.
 62. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med* 2010; 1: 105-115. Ref 25 y 26 de mono.
 63. Lauver DA, Booth EA, White AJ, Poradosu E, Lucchesi BR. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 794-800.
 64. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 214-26.
 65. 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: 118-23.
 66. Kristová V, Lisková S, Sotniková R, Vojto R, Kurtansky A. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res* 2008; 57: 491-4.
 67. Vasquez J, Mathison Y, Romero-Vacchione E, Suarez C. Efecto del sulodexide sobre la capacidad de relajación y alteraciones estructurales de la arteria aorta en ratas diabéticas por estreptozotocina. *Invest Clin* 2010.
 68. Mathison Y, Garrido MR, Israel A, Quero Z, Fernández H. Efecto del glicosaminoglicano sulodexida sobre la actividad de la sintasa de óxido nítrico en la corteza renal de ratas con diabetes tipo 1. *Rev Latinoamer Hipert* 2008; 3: 182-3.
 69. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij L, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-55.
 70. Rovere V, Amerio A, Mauro M, Manini G, Battaglia C, Trimarchi A, Nocita E. Efficacia d'azione e tollerabilità di una nuova formulazione orale di sulodexide nel tratta-

- mento della sindrome post-flebitica. Studio controllato vs. Eparina s.c. *Nuova Stampa Med Ital* 1992; 12: 25-35.
71. Cospite M, Miglio G, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes. *Acta Ther* 1992; 18: 149-61.
 72. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebotathies. *Curr Med Res Opin* 1992; 13: 56-60.
 73. Allegra C. Ruolo attuale dei glicosaminoglicani e prospettive in terapia. *Minerva Angiol* 1993; 18 (Suppl. 3, N. 1): 45-9.
 74. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Res Med Opin* 1993; 13: 96-108.
 75. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883-9.
 76. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomized, double-blind multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
 77. Kucharzewski M, Franec A, Hoziolek H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20.
 78. Apollonio A, Mosti G, Ricci E. Microcircolo e ulcere venose. *Acta Vulnol* 2008; 6: 125-32.
 79. Di Domenica M. Trombosi delle vene superficiali e varicoflebiti: terapia antitrombotica con sulodexide. *Minerva Cardioang* 2000; 18 (Suppl. 2, N.1): 152-4.
 80. Di Stefano F, Vinci M. Terapia antitrombotica delle flebotatie con sulodexide. Studio controllato de efficacia e tollerabilita. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1990; 12: 507-15.
 81. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, Marinucci R, Ricci A, Ippolito A, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology* 2004; 55: 243-9.
 82. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes ES, VinK H, Nieuwdorp M. Endothelial Glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 57-62.
 83. Drake-Holland AJ, Noble MI. The important new drug target in cardiovascular medicine-the vascular glycocalyx. *Cardiovasc Hematol Disord Drug tTargets* 2009; 9: 118-23.
 84. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trial son sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996; 24: 389-406.
 85. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. *Eur Heart J* 2002; 23: 1057-65.
 86. Della Marchina M, Bellucci M, Palazzini E. Medium term sulodexide treatment of diabetic patients suffering from peripheral arterial obstructive disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Progress Rep* 1992; 4: 5-15.
 87. Guidetti G. La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (VascVert Study). *Otorinolaringol* 2005; 55: 237-46.
 88. Parnetti L, Mari D, Abate G, Balestren R, Cucinotta D, Coppola R, et al. Vascular dementia italian sulodexide study (VADISS). Clinical and biological results. *Thrombosis Res* 1997; 87: 225-33.
 89. Stivali G, Cerroni F, Bianco P, Fiaschetti P, Ciarci R. Carotid plaque reduction after medical treatment. *Circulation* 2005; 112: e276-e277.
 90. Rubbi F, Cantagalli A, Puglioli R, Caramazza N. Il sulodexide nella terapia delle occlusioni venose retiniche. *Boll Oculist* 1991; 70: 3-7.
 91. Rubbi F, Canova N, Puglioli R, Caramazza N, Galazzetti-Muscinielli A, Costantino ML. Retinal vein occlusions: clinical study of treatment with sulodexide. *Eur J Clin Res* 1993; 4: 19-27.
 92. Corbu C, Predol D, Goicea D. Tratamentul cu sulodexid in obstructiile venoase retiniene. *Oftalmologia* 1996; 40: 393-7.
 93. Anfossi DG, Bella GM, Chiriotti S. Studio comparativo di due differenti protocolli terapeutici utilizzati nel trattamento della trombosi venosa retinica. *Minerva Oftalmol* 1992; 34: 29-36.
 94. Szaflik J, Kaminska A. Usefulness of Vessel Due F (sulodexide) in treatment of patients with diabetic retinopathy, senile macular degeneration and retinal vein occlusion. *Okulistyka* 2000; 3: 1-4.
 95. Rubbi F, Caramazza R, Boccia S, Cozza N. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy. *Minerva Cardioangiol* 2000; 18 (Suppl. 1): 81-3.
 96. D'Aloia A, Dati M, Della Corte M, Romano M, Lanza M, Romano A. Assessment of the effectiveness of sulodexide on diabetic patients. *Boll Oculist* 2001; 80: 37-40.
 97. Kerimov KT, Shakmaliyeva AM. Sulodexide effect on the course of non-proliferative diabetic retinopathy. *Azerbaijan Med J* 2002; 1: 72-6.
 98. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'Uch P, Hertlova M, Olsovsky J, et al. 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: 1615-25.
 99. Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bourani S, El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2005; 18: 568-74.
 100. Gaddi AV, Cicero AFG, Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 99-105.

Correspondencia:
 Dr. Alberto C. Frati Munari
 Medicina Interna, Médica Sur
 Puente de Piedra, Núm. 150-1-929
 Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan
 C.P. 14050, México, D.F.
 Tel.: 5666-5847
 Correo electrónico: afratim@hotmail.com