

# La circulación extracorpórea en cirugía cardiaca induce la degradación del glucocálix endotelial

Cardiopulmonary bypass interaction with endothelial glycocalyx degradation

Premio al mejor Trabajo Fin de Máster  
XXIII Congreso Nacional  
Asociación Española de Perfusionistas  
Junio de 2024

## RESUMEN / ABSTRACT

**Objetivo:** Analizar la interacción de la circulación extracorpórea (CEC) en cirugía cardiaca sobre la degradación del glucocálix endotelial.

**Material y métodos:** estudio observacional prospectivo de pacientes mayores de 16 años sometidos a cirugía cardiaca con CEC entre noviembre de 2023 y febrero de 2024 en un hospital de tercer nivel. Se analizaron variables clínicas de los pacientes como el tipo de cirugía cardiaca y CEC y se relacionaron con biomarcadores de degradación de glucocálix (heparán sulfato y sindecán-1).

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes analizando concentraciones de sindecán-1 y heparán sulfato en 19 de ellos. Se observó que los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC presentaban una elevación de los niveles plasmáticos de sindecán-1 con respecto al momento preCEC y a las 6h postCEC (4,12 ng/ml (4,31) vs 7,89 ng/ml (4,83) ( $p < 0,05$ ). Además, se observó una correlación positiva entre las concentraciones séricas de sindecán-1 y el incremento de lactato (lactato postCEC – lactato preCEC) y el incremento de sindecán-1 ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ). La correlación fue negativa entre la cantidad de albúmina administrada durante la CEC y las concentraciones plasmáticas de heparán sulfato ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** La CEC acelera la degradación del glucocálix endotelial objetivándose en la modificación de las concentraciones plasmáticas de sindecán-1 y heparán sulfato. La administración de albúmina durante la circulación extracorpórea podría estar relacionada con una protección del glucocálix; mientras que una mayor degradación se relaciona con niveles más altos de lactato posiblemente por peor perfusión microvascular.

**Palabras clave:** circulación extracorpórea, glucocálix endotelial, sindecán-1, heparán sulfato.

**Objective:** To analyze the impact of extracorporeal circulation (ECC) in cardiac surgery on the degradation of the endothelial glycocalyx.

**Materials and methods:** A prospective observational study of patients over 16 years of age who underwent cardiac surgery with ECC between November 2023 and February 2024 at a tertiary care hospital. Clinical variables, such as the type of cardiac surgery and ECC, were analyzed and correlated with biomarkers of glycocalyx degradation (heparan sulfate and syndecan-1).

**Results:** Twenty-two patients were included, with syndecan-1 and heparan sulfate concentrations analyzed in 19 of them. Patients undergoing cardiac surgery with ECC showed an increase in plasma syndecan-1 levels compared to pre-ECC levels and 6 hours post-ECC (4.12 ng/mL (4.31) vs. 7.89 ng/mL (4.83);  $p < 0.05$ ). Additionally, a positive correlation was observed between serum syndecan-1 concentrations and lactate increase (post-ECC lactate – pre-ECC lactate) as well as syndecan-1 increase ( $r = 0.47$ ;  $p < 0.05$ ). A negative correlation was found between the amount of albumin administered during ECC and plasma heparan sulfate concentrations ( $r = -0.47$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** ECC accelerates endothelial glycocalyx degradation, as evidenced by changes in plasma concentrations of syndecan-1 and heparan sulfate. Albumin administration during ECC may be associated with glycocalyx protection, while greater glycocalyx degradation correlates with higher lactate levels, possibly due to impaired microvascular perfusion.

**Keywords:** extracorporeal circulation, endothelial glycocalyx, syndecan-1, heparan sulfate.



Ignacio Morales Cané

Enfermero perfusionista  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Córdoba  
ORCID:0000-0002-0604-6953

Agustín Elías Fuentes

Enfermero perfusionista  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Córdoba

Javier Cáliz Fuentes

Enfermero perfusionista  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Córdoba

Inmaculada Cabrera Arenas

Enfermera perfusionista  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Córdoba

José Manuel Jiménez Pastor

Biólogo. IMIBIC GC31 «Cuidados enfermeros integrales. Perspectiva multidisciplinar» del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba

Luna López Coletto

Biotechnóloga. IMIBIC GC31 «Cuidados enfermeros integrales. Perspectiva multidisciplinar» del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba

Ignacio Morales Cané  
ncane90@gmail.com

Recibido: agosto 2024  
Aceptado: septiembre 2024

## INTRODUCCIÓN

El glucocálix endotelial es una estructura celular que cubre el endotelio vascular y cuyos principales componentes son cadenas de polisacáridos (condroitín sulfato, heparán sulfato y ácido hialurónico), proteoglicanos (sindecanos y glipicanos), membrana glucoproteica y proteínas plasmáticas<sup>1</sup>.

Estudios sobre el glucocálix endotelial intacto han revelado que mantienen funciones importantes como la permeabilidad vascular<sup>1</sup>, la regulación de la respuesta inflamatoria, la reducción del recuento plaquetario y la adhesión de leucocitos<sup>2</sup>.

La degradación del glucocálix está íntimamente relacionada con la inflamación/sepsis, la hiperglucemia y el efecto isquemia/reperfusión<sup>3</sup>. Esta degradación también ha sido observada tras la circulación extracorpórea (CEC) siendo muy sensible a niveles elevados de mediadores inflamatorios y estrés oxidativo<sup>4-5</sup>. Boyle et al. han confirmado que la degradación del glucocálix se produce durante la CEC, encontrando niveles de sindecán-1 y heparán sulfato elevados tras la misma<sup>6</sup>.

El endotelio vascular es particularmente sensible a los efectos de la CEC, provocando la activación del complemento, de las plaquetas y de las citoquinas proinflamatorias<sup>5</sup>. Esto origina una degradación del glucocálix endotelial que contribuye a un edema tisular y una disfunción orgánica, como puede ser el fallo renal agudo o el fallo respiratorio agudo tras la CEC<sup>7</sup>.

Una vez que se desregula la respuesta inflamatoria, el glucocálix se degrada acompañado de la pérdida de su propiedad de barrera protectora, pudiendo comprometer la permeabilidad de la microcirculación<sup>8</sup> y se reduce drásticamente la producción de óxido nítrico, causando un shunt arteriovenoso a nivel de la microcirculación<sup>8</sup>.

La cirugía cardíaca con CEC está asociada a alteraciones de perfusión de la microcirculación<sup>9</sup>. Estas alteraciones pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la disfunción orgánica y estancia hospitalaria prolongada post cirugía<sup>10</sup>. La CEC está asociada con un deterioro de la microcirculación debido a una reducción de la densidad capilar asociado a la inflamación sistémica y la disfunción endotelial<sup>9,6,11</sup>.

### Biomarcadores de degradación de glucocálix

El sindecán-1 es uno de los componentes más importantes del glucocálix y se expresa como una proteína unida a la membrana de las células epiteliales y endoteliales<sup>12</sup>. Durante el estrés que se produce en el endotelio, las metaloproteinasas activadas median la eliminación del sindecán-1 de la superficie celular<sup>13</sup>. El sindecán-1 desempeña un papel fundamental en la regulación de la infla-

mación y el daño tisular<sup>13</sup>. La CEC se asocia con eliminación de sindecán-1 pudiendo inducir la activación de las células inmunitarias y la amplificación de la respuesta inflamatoria<sup>14</sup>.

El heparán sulfato es un glucoaminoglucano cargado negativamente que se une a proteoglicanos como el sindecán-1, ambos presentes en el glucocálix endotelial<sup>15</sup>. El heparán sulfato desempeña un papel fundamental en la mecanotransducción de las células endoteliales para modular la producción de óxido nítrico inducida por la tensión tangencial que se produce en los vasos sanguíneos<sup>16</sup>. Esta tensión tangencial o "shear-stress" por su nombre en inglés, se transmite a las células endoteliales y activa la señalización intracelular de guanil monofosfato, resultando en un aumento de la producción de óxido nítrico<sup>16</sup>.

La relevancia del presente estudio sobre la degradación del glucocálix endotelial inducida por la CEC en cirugía cardíaca, impulsada por factores como el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, está asociada a complicaciones significativas como el edema tisular y la disfunción orgánica. Dado que los biomarcadores como el sindecán-1 y el heparán sulfato permiten evaluar la integridad del glucocálix y su degradación, su análisis en el marco de la CEC ofrece una oportunidad para comprender los mecanismos subyacentes y las posibles intervenciones terapéuticas. En este sentido, el presente estudio busca investigar cómo evolucionan estos marcadores durante la CEC y en el postoperatorio inmediato de los pacientes que se someten a ella, con el objetivo de aportar evidencia que permita mejorar los resultados clínicos en este contexto.

## OBJETIVOS

- Analizar la evolución de los marcadores de degradación del glucocálix en el transcurso de la circulación extracorpórea y en las primeras 24 horas de postoperatorio
- Evaluar el impacto de las intervenciones realizadas por el Perfusionista durante la circulación extracorpórea (CEC) en la degradación del glucocálix.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio observacional prospectivo.

### Ámbito de estudio

Se llevó a cabo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC y seguimiento en el postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

**Periodo de estudio**

Noviembre de 2023 hasta febrero de 2024.

**Objeto de estudio**

Se evaluaron los marcadores de alteración del glucocálix en los pacientes del estudio.

**Sujetos de estudio**

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC. El servicio de Cirugía Cardiovascular realiza una media de 300 cirugías cardíacas con CEC al año.

**Muestra**

El tamaño muestral se calculó utilizando el programa GRANMO, basado en un contraste de hipótesis para una muestra, con el apoyo de estudios relacionados<sup>17</sup>. Se asumió un error alfa del 5% (0,05), una potencia estadística del 90% ( $1-\beta=0,90$ ) y unas pérdidas estimadas del 10%. Considerando un promedio anual de 300 cirugías extra-corpóreas, se determinó un tamaño muestral mínimo de 20 pacientes.

**Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad  $\geq 16$  años
- Sometidos a cirugía cardíaca con CEC de forma programada durante el periodo de estudio.

**Criterios de exclusión**

- Cirugía cardíaca de urgencia.
- Pacientes embarazadas.

**Variables**

- Características del paciente: Edad (años), sexo, superficie corporal (fórmula de Dubois) ( $m^2$ ), tipo de intervención (valvular; aórtico + valvular; congénito; aorta; tumores; coronario).
- Relacionadas con la CEC:
  - Tipo de cardioplejía (Del Nido; St. Thomas).
  - Método de administración de cardioplejía (anterógrada; óstiums coronarios; anterógrada + retrógrada).
  - Volumen de cardioplejía (ml).
  - Tipo de hemofiltración (no hemofiltración; CUF; Z-BUF).
  - Volumen de hemofiltrado (ml).
  - Dosis de heparina (mg).
  - Dosis de protamina (mg).
  - Albúmina (ml).
  - Temperatura mínima durante la CEC ( $^{\circ}C$ ).
  - Tiempos relacionados con la cirugía (CEC, isquemia, parada circulatoria, perfusión cerebral).
  - Parámetros hemodinámicos:  $PaO_2$  (mmHg),  $SO_2$  (%), presión arterial media (PAM, mmHg).
  - Parámetros GDP calculados:  $DO_2$ ,  $VO_2$ ,  $erO_2$ .
- Parámetros analíticos: Sindecán-1 (ng/ml), heparán sulfato ( $\mu g/ml$ ), hemoglobina (g/dl), lactato (mmol/l), urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), filtrado glomerular (ml/min), proteínas totales (g/dl).

**Instrumentos de recogida de datos**

Los datos relacionados con la cirugía y la CEC se extrajeron del Protocolo de Perfusión y de la Historia Clínica Digital. Los marcadores plasmáticos del glucocálix (sindecán-1 y heparán sulfato) fueron analizados mediante ensayos ELISA específicos.

**Procedimiento**

Las variables quirúrgicas y de CEC fueron registradas en cuatro momentos clave:

1. Pre-CEC.
2. Inicio de CEC / inicio de isquemia cardíaca.
3. Fin del clampaje aórtico.
4. Post-CEC.

En los casos en los que se realizó parada circulatoria y/o perfusión cerebral, se añadieron mediciones antes y después de estos procedimientos. Las muestras de plasma para el análisis del glucocálix se recogieron en los siguientes momentos:

- Pre-CEC.
- Post-CEC.
- 6 horas post-CEC.
- 24 horas post-CEC.

Las muestras se depositaron en tubos de analítica sanguínea con gel separador de 3,5 ml y fueron almacenadas en frío hasta su recogida por el equipo investigador para su posterior procesamiento en el laboratorio. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMI-BIC) por el personal investigador del grupo "GC-31 Cuidados enfermeros integrales. Perspectiva multidisciplinar".

**Análisis de datos**

- Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, utilizando medidas de tendencia central (media y desviación estándar) o mediana y rango intercuartílico en ausencia de normalidad.
- Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas (%).
- La normalidad de las variables se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de las varianzas se comprobó con la prueba de Levene.
  - Para la comparación de medias:
  - Prueba t de Student: Para muestras apareadas con distribución normal.
  - Wilcoxon: Para muestras sin normalidad.
  - ANOVA de un factor: Para comparar más de dos grupos, con pruebas post hoc ( $GT_2$  de Hochberg o Games Howell).
  - Prueba de Friedman: En caso de no normalidad.
- Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p \leq 0,05$ .
- Los análisis se realizaron con los programas SPSS v.24, GraphPad Prism v.10 y R v.3.5.0.

## Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Córdoba (Acta nº 356, ref. 5824). El estudio cumplió con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo y las normativas del Consejo de Europa y la UNESCO sobre Derechos Humanos y Biomedicina.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 22 pacientes. El 77,3% (17) de los pacientes fueron hombres. La edad media fue 56,1 años ( $\pm 15,8$ ), la superficie corporal media fue de 1,89 m<sup>2</sup> ( $\pm 0,19$ ), el peso medio fue de 79,5 kg ( $\pm 16,05$ ) y la altura media fue de 169 cm ( $\pm 7,79$ ).

En todos los pacientes incluidos en el estudio se empleó una solución de cardioplejia. En el 81,8% (18) de los casos se utilizó cardioplejia Del Nido y el 18,2% (4), cardioplejia St. Thomas. El volumen medio de cardioplejia fue 1395,45 ml ( $\pm 494,24$ ). Cuando se usó cardioplejia Del Nido, el volumen medio administrado fue de 1238,89 ml ( $\pm 197,45$ ), mientras que con cardioplejia St. Thomas cristaloides, el volumen medio administrado fue de 2100 ml ( $\pm 824,62$ ).

Se administró albúmina humana al 20% en el 68,2% (15) de los pacientes, con una media de 110 ml ( $\pm 54,12$ ).

La duración de la CEC fue de 113,45 min ( $\pm 34,41$ ) y la duración del clampaje aórtico fue de 81,77 min ( $\pm 33,29$ ). En uno de los casos, se realizó parada circulatoria total con perfusión cerebral anterógrada, que tuvo una duración de 22 min. Estos resultados pueden verse resumidos en la tabla I.

Se obtuvieron mediciones de función renal (creatinina y filtrado glomerular) hemoglobina, glucosa y lactato y proteínas totales antes y después de la CEC, encontrando diferencias significativas. Concretamente:

- Los valores de hemoglobina disminuyeron de 13,14 g/dl ( $\pm 2,01$ ) a 10,43 g/dl ( $\pm 1,27$ );
- Los valores de glucosa aumentaron de 114,86 mg/dl ( $\pm 24,55$ ) a 178,33 mg/dl ( $\pm 42,44$ ).
- El lactato aumentó de 0,91 mmol/l ( $\pm 0,36$ ) a 2,57 mmol/l ( $\pm 1,72$ ).
- Las proteínas totales disminuyeron de 7,32 g/dl ( $\pm 0,53$ ) a 5,52 g/dl ( $\pm 0,63$ ).

En todos los casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas con  $p < 0,001$ . Estos datos se recogen en la tabla II.

En cuanto las variables relacionadas con la degradación del glucocálix, los niveles de sindecán-1 y heparán sulfato se midieron en cuatro momentos: preCEC, postCEC, 6 horas postCEC y 24 horas postCEC. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos momentos, siendo el pico más alto de ambos marcadores a las 6 horas tras la

salida de CEC. A las 24 horas post-CEC, los valores prácticamente se normalizaron. Esto puede observarse en las figuras 1 y 2, y los resultados se resumen en la tabla III.

Se realizaron correlaciones entre diferentes variables independientes y los marcadores de degradación del glucocálix. Se encontró:

1. Una correlación positiva significativa entre el incremento de lactato (lactato post-CEC – lactato pre-CEC) y el incremento de sindecán-1 (sindecán-1 post-CEC – sindecán-1 pre-CEC) con un coeficiente de correlación de  $r = 0,47$  y  $p = 0,036$ .
2. Una correlación negativa significativa entre la cantidad de albúmina administrada y el incremento de heparán sulfato (heparán sulfato post-CEC – heparán sulfato pre-CEC) con un coeficiente de correlación de  $r = -0,47$  y  $p = 0,034$ .

Estos análisis se representan gráficamente en las figuras 3 y 4, respectivamente.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio sugieren que los marcadores de degradación de glucocálix endotelial aumentan tras la cirugía cardíaca con CEC. Por ejemplo, se observó que los valores de sindecán-1 aumentaron tras la CEC, especialmente a las 6 horas post-CEC, lo cual es consistente con la literatura previa, como lo descrito por He et al<sup>18</sup>. En su estudio donde describe el aumento de los valores de sindecán-1 respecto a su valor basal desde el inicio de la CEC hasta alcanzar el mayor valor a los 15 minutos de retirar el clampaje aórtico. Esto puede deberse a lesiones de isquemia/reperfusión, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica producido por la CEC y al manejo del volumen de líquidos durante la cirugía y la CEC,<sup>18-24</sup>

Hemos encontrado de forma llamativa una relación entre la administración de Albúmina durante la CEC y menor degradación de glucocálix. Aunque no hemos encontrado bibliografía al respecto que respalde nuestros hallazgos consideramos que la albúmina puede estar relacionada íntimamente con el glucocálix endotelial ya que forma parte de su composición en una cantidad nada despreciable<sup>1-3</sup>.

El aumento de los valores de sindecán-1 y de heparán sulfato, que reflejan la degradación del glucocálix endotelial tras el desclampaje aórtico, parece estar causado por lesiones de isquemia/reperfusión coronaria<sup>4</sup>. Además, los niveles de sindecán-1 también pueden verse elevados, y por lo tanto reflejar mayor degradación del glucocálix endotelial, en relación con el tiempo de CEC, siendo más altos cuanto mayor sea el tiempo de CEC<sup>25</sup>.

Los valores de sindecán-1 volvieron prácticamente a la normalidad a las 24 horas tras la CEC, siguiendo la línea de lo observado por He et al<sup>18</sup>.

La destrucción del glucocálix endotelial es un factor muy relacionado con la aparición y severidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>18</sup>. Además, esta degradación del glucocálix endotelial puede provocar edema sistémico y miocárdico, adhesión plaquetaria y leucocitaria, y contribuir a una peor perfusión microvascular<sup>18</sup>.

También se ha observado que la degradación del glucocálix endotelial generada por la CEC provoca un daño en la microcirculación vascular, existiendo una relación directa con los niveles de sindecán-1 y heparán sulfato en plasma<sup>19</sup>. Esta afectación de la microcirculación vascular y la degradación del glucocálix endotelial se acentúan al inicio de la CEC, en parte por la hemodilución. Además, Dekker et al<sup>19</sup>., observaron niveles más altos de heparán sulfato al inicio de la CEC que de sindecán-1, invirtiéndose en el periodo postoperatorio, lo que sugiere que la degradación del glucocálix endotelial se produce de forma escalonada.

Estudios<sup>17-18</sup> han demostrado que el aumento del sindecán-1 está relacionado con peores resultados clínicos, como un aumento de la duración de la ventilación mecánica y estancia en la unidad de cuidados intensivos<sup>18</sup>, probablemente debido a que niveles más altos de sindecán-1 tras la cirugía cardíaca con CEC se ha relacionados con mayor vasoplegia y más necesidad de noradrenalina<sup>17</sup>. Aunque estos parámetros no han sido medidos en nuestro estudio, consideramos importante tenerlos en cuenta para futuros trabajos.

Bangalore H. et al.<sup>26</sup>. analizaron las implicaciones clínicas de la degradación del glucocálix endotelial, objetivada por las concentraciones de sindecán-1 y heparan sulfato en población pediátrica. Observaron que las concentraciones plasmáticas máximas de heparán sulfato se asociaron a disfunción renal, probablemente por su efecto sobre el equilibrio ácido-base al tener una carga altamente negativa<sup>27</sup>. Según nuestros datos, no hemos encontrado variación estadísticamente significativa en los niveles de creatinina ni filtrado glomerular, por lo que no fue posible establecer un nivel de disfunción renal mediante escalas validadas.

Otra intervención estudiada, fue el efecto sobre el glucocálix endotelial de dos tipos de circuitos biocompatibles: concretamente, circuitos recubiertos de heparina y circuitos recubiertos de fosforilcolina. Se observó que solo los circuitos recubiertos de heparina prevenían la pérdida de la integridad del glucocálix endotelial, objetivada por las concentraciones plasmáticas de sindecán-1 y heparán sulfato, como lo demostraron Dekker et al<sup>28</sup>. en su estudio. Los circuitos empleados en nuestro estudio son recubiertos de fosforilcolina. Sin embargo, no pudimos establecer asociación entre los resultados obtenidos y el circuito empleado, ya que consideramos que la afectación de glucocálix es multifactorial.

## LIMITACIONES

El presente estudio cuenta con varias limitaciones. En primer lugar, consideramos que el tamaño muestral fue calculado de manera adecuada utilizando el programa GRAN-MO, consideramos que es pequeño, para permitir realizar otras asociaciones con mayor fuerza estadística.

Por otro lado, aunque no se incluyeron biomarcadores de inflamación sistémica ni datos de resultados clínicos como el desarrollo y la severidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, los días de ventilación mecánica o la necesidad de drogas vasoactivas, consideramos que estas variables podrían ser de gran interés para futuros estudios. Su análisis permitiría ampliar el conocimiento sobre el impacto del glucocálix endotelial en los resultados clínicos.

## CONCLUSIONES

Los datos del presente estudio permiten concluir que la cirugía cardíaca con CEC produce una degradación del glucocálix endotelial, evidenciada por el aumento de los niveles plasmáticos de sindecán-1 y heparán sulfato, especialmente a las 6 horas después de la CEC. También parece existir una relación razonable entre la albúmina administrada en circulación extracorpórea y las concentraciones de heparán así como una relación directa entre las concentraciones de lactato y sindecán-1. Serían necesarios más estudios en los que el tamaño muestral sea mayor y se recojan variables relacionadas con la respuesta inflamatoria y el postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al Grupo de Investigación IMIBIC GC31 "Cuidados enfermeros integrales. Perspectiva multidisciplinar" del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, liderado por el Prof. Dr. López Soto, por su ayuda y colaboración en la gestión y procesamiento de las muestras biológicas, imprescindible para el desarrollo de este trabajo.

Asimismo, también queremos agradecer al personal de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba por su colaboración a la hora de extraer las muestras de los pacientes incluidos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los participantes en este estudio declaran no tener conflictos de intereses.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C, et al. Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol*. 2022; 12(4):3781-811. Doi:10.002/cphy.c210054.
2. Lipowsky HH. Protease Activity and the Role of the Endothelial Glycocalyx in Inflammation. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011;8(1):57-62. Doi: 10.1016/j.ddmod.2011.04.002.
3. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83(4):303-12. Doi: 10.1016/j.acmx.2013.01.005.
4. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116(17):1896-906. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852.
5. Kaushal S, Wehman B. Cardiopulmonary bypass and the endothelial glycocalyx: Shedding new light. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(6):1482-3. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.071
6. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:277-84. Doi: 10.1016/S0003-4975(96)01061-2.
7. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119:2444-53. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011
8. Pranskunas A, Tamosuitis T, Balciuniene N, Damanskyte D, Sneider E, Vitkauskienė A, et al. Alterations of conjunctival glycocalyx and microcirculation in non-septic critically ill patients. *Microvasc Res*. 2018;118:44-48. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.02.004
9. Koning NJ, Atasever B, Vonk AB, Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cardiothoracic Vascular Anesth*. 2014; 28:1331-40. Doi: 10.1053/j.jvca.2013.04.00910.
10. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Annals of Thoracic Surgery* 2009;88(5):1396-403. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.002
11. Verrier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(5):S17eS19. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00965-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00965-5)
12. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012;31:3e16. Doi: 10.1016/j.matbio.2011.10.001
13. Endo K, Takino T, Miyamori H, Kinsen H, Yoshizaki T, Furukawa M, et al. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *J Biol Chem*. 2003;278:40764e40770. Doi: 10.1074/jbc.M306736200
14. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med*. 2017;21:1457e1462. Doi: 10.1111/jcmm.13081
15. Voyvodic PL, Min D, Liu R, Williams E, Chitalia V, Dunn AK et al. Loss of syndecan-1 induces a proinflammatory phenotype in endothelial cells with a dysregulation response to atheroprotective flow. *J Biol Chem* 2014;289:9547-59. Doi: 10.1074/jbc.M113.541573
16. Evora PR. Blocking soluble guanylate cyclase could be the present and future of NO/cGMP inhibition for vasoplegia treatment. *Crit Care*. 2018;22:104. Doi: 10.1186/s13054-018-2024-y
17. Abou-Arab O, Kamel S, Beyls C, Huette P, Bar S, Lorne E, et al. Vasoplegia After Cardiac Surgery Is Associated With Endothelial Glycocalyx Alterations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34(4):900-5.18. Doi: 10.1053/j.jvca.2019.09.004
18. He G, Gao Y, Feng L, He G, Wu Q, Gao W, et al. Correlation Between Wall Shear Stress and Acute Degradation of the Endothelial Glycocalyx During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(6):102432. Doi: 10.1007/s12265-020-10027-2
19. Dekker N, Veerhoek D, Koning N, van Leeuwen A, Elbers P, van den Brom C, et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2019;74(5):609-18. Doi: 10.1111/anae.14577
20. Assmann A, Benim A, Gül F, Lux P, Akhyari P, Boeken U, et al. Pulsatile Cardiopulmonary bypass during on-pump cardiac surgery enhances aortic wall shear stress. *J Biomech*. 2012;45(1):156-63. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2011.09.021
21. Leguy C, Bosboom E, Hoeks A, van de Vosse F. Model-based assessment of dynamic arterial blood volume flow from ultrasound measurements. *Med Biol Eng Comput*. 2009; 47(6):641-8. Doi: 10.1007/s11517-009-0473-9
22. Ariff B, Zambanini A, Sever P, Thom S, Hughes A. The effects of pulsatile flow on shear stress within the carotid artery. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(4): A68. Doi: 10.1016/S0895-7061(02)02454-8
23. Reneman R, van Merode T, Hick P, Hoeks A. Flow velocity

- patterns in and distensibility of the carotid artery bulb in subjects of various ages. *Circulation*. 1985; 71(3):500-9. Doi: 10.1161/01.cir.71.3.500
24. Lerman A, Zeiher A. Endothelial function: Cardiac events. *Circulation*. 2005; 111(3): 363-8. Doi: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14
  25. Robich M, Ryzhov S, Kacer D, Palmeri M, Peterson S, Quinn R, et al. Prolonged cardiopulmonary bypass is associated with endothelial glycocalyx degradation. *J Surg Res*. 2020;251: 287-95. Doi: 10.1016/j.jss.2020.02.011
  26. Bangalore H, Carter M, Parmar K, Austin C, Shankar-Hari M, Huint B, et al. 55. Degradation of the Endothelial Glycocalyx Contributes to Metabolic Acidosis in Children Following Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2021; 22(11):e571-e581. Doi: 10.1097/PCC.0000000000002746
  27. Durward A, Tibby SM, Skellett S, Austin C, Anderson D, Murdoch IA. The strong ion gap predicts mortality in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:281-5. Doi: 10.1097/01.PCC.0000163979.33774.89
  28. Dekker N, Veerhoek D, van Leeuwen A, Vonk A, van den Brom C, Boer C. Microvascular alterations during cardiac surgery using a heparin or phosphorylcholine- coated circuit. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(4):912-9. Doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.012

**Tabla I. Características de los pacientes y cirugías**

Genero % (n)	
Hombres	77,3% (17)
Mujeres	22,7% (5)
Edad (años)	56,14 (15,82)
Valores antropométricos	
Talla (cm)	169 (7,79)
Peso (Kg)	79,46 (16,05)
SC (m2)	1,89 (0,19)
Tipo de intervención quirúrgica % (n)	
Valvular	45,5% (10)
SVAo mecánica (n)	6
SVAo biológica (n)	3
SVM mecánica (n)	3
SVM biológica (n)	2
Anillo VT (n)	3
Aorta + Valvular	9,1% (2)
Congénito	9,1% (2)
Aorta	9,1% (2)
Sustitución aislada	50% (2)
Bono-Bentall	25% (1)
David	25% (1)
Tumores	9,1% (2)
Coronario	18,2% (4)
2 bypass	3 (75%)
3 bypass	1 (25%)
Solución de cardioplejia	
Del Nido	81,8% (18)
St. Thomas	18,2% (4)
Administración de cardioplejia	
Anterógrada	77,3% (17)
Ostiums Coronarios	18,2% (4)
Anterógrada+retrógrada	4,5% (1)
Volumen de cardioplejia (ml)	1395 (494,23)

Hemofiltración No CUF Z-BUF	31,8% (7) 50% (11) 18,2% (4)
Volumen hemofiltrado (ml)	2896,67 (1217,21)
Albúmina 20% administrada (ml) (n=15)	110 (54,12)
Heparina total administrada (mg)	327,95 (64,41)
Protamina total administrada (mg)	277,27 (48,13)
Tiempo de CEC (min)	113,45 (34,41)
Tiempo de clampaje aórtico (min)	81,77 (33,29)

Cm: centímetros; Kg: Kilogramos; m2: metros cuadrados; SVAo: Sustitución de válvula aortica; SVM: sustitución de válvula mitral; VT: válvula tricúspide; ml: mililitros; CUF: ultrafiltración convencional; Z-BUF: ultrafiltración con balance cero; mg: miligramos; CEC: circulación extracorpórea; min: minutos; DE: desviación estándar

Tabla II. Valores analíticos preCEC y postCEC

	Valores basales pre-CEC	Valores post-CEC	P
Hemoglobina (g/dl) n=22	13.14 (DE 2,01)	10,43 (DE 1,27)	<0,001
Glucosa (mg/dl)	114,86 (DE 24,55)	178,33 (DE 42,44)	<0,001
Lactato (mmol/L) n=22	0,91 (DE 0,36)	2,57 (DE 1,72)	<0,001
Creatinina (mg/dl) n=22	0,96 (DE 0,37)	0,97 (DE 0,39)	>0,05
Filtrado glomerular (ml/min) n=21	88,14 (DE 25,57)	88,62 (DE 29,68)	>0,05
Proteínas totales (g/dl) n=22	7,32 (DE 0,53)	5,52 (DE 0,63)	<0,001
Urea (mg/dl) n=22	36,5 (DE 17,85)	38,32 (DE 15,95)	>0,05

g/dl: gramos por decilitro; mg/dl: miligramos por decilitro; mmol/L: milimoles por litro; ml/min: mililitros por min; DE: desviación estándar; CEC: circulación extracorpórea

Tabla III. Marcadores de degradación de glucocálix

	Pre-CEC	Post-CEC	6 h post-CEC	24 h post-CEC	Post-CEC-Pre-CEC
Sindecan-1 (ng/ml) n=21	4,12 (DE 4,31)	4,94 (DE 3,54)	7,89 (DE 4,83)	5,26 (DE 4,32)	-0,01 (DE 2,58)
Heparán sulfato (µg/ml) n=21	3,23 (DE 3,24)	3,22 (DE 3,88)	3,55 (DE 2,89)	2,93 (DE 2,24)	0,99 (2,31)

H: horas; ng/ml: nanogramos por mililitro; µg/ml: microgramos por mililitro; DE: desviación estándar; CEC: circulación extracorpórea



Figura 1. Sindecán-1

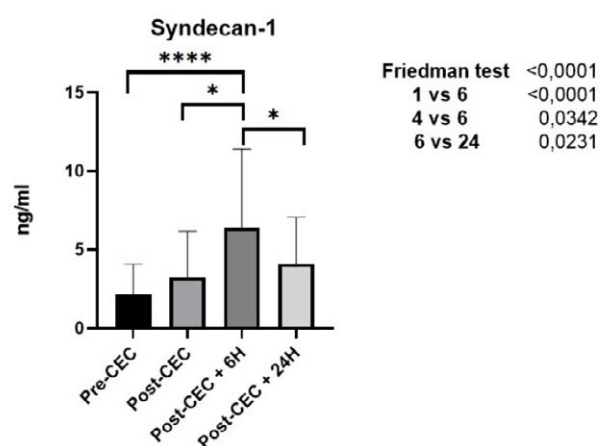


Figura 2. Heparán sulfato

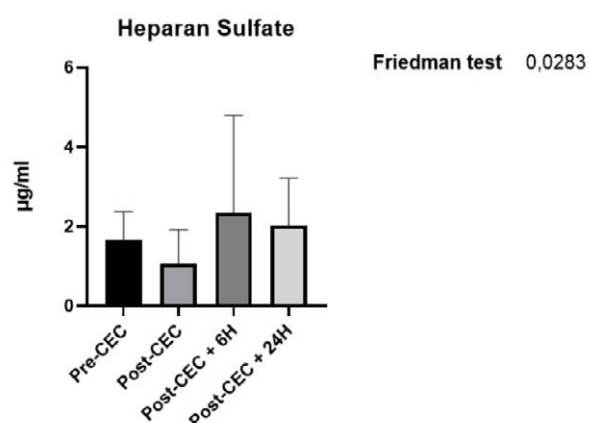


Figura 3. Correlación sindecán-1 - lactato

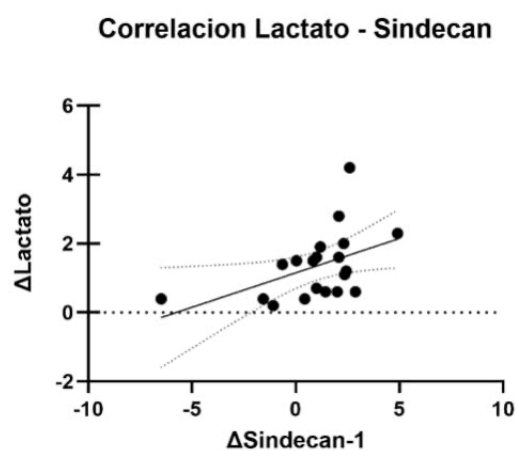


Figura 4. Correlación Heparán sulfato – albúmina

