**ARTÍCULO DE REVISIÓN**
REVIEW ARTICLE

# La microcirculación en el paciente crítico. Parte II: evaluación y microcirculación como objetivo terapéutico

ALEJANDRO DONOSO F.[1,2], DANIELA ARRIAGADA S.[2],
PABLO CRUCES R.[1], FRANCO DÍAZ R.[1]

1. Área de Cuidados Críticos. Unidad de Gestión Clínica de Niño. Hospital Padre Hurtado.
2. Programa de Medicina Intensiva en Pediatría. Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.

## ABSTRACT

### Microcirculation in the critically ill patient. Part II: evaluation and microcirculation as a therapeutic target

Severe sepsis and septic shock involve circulatory, inflammatory and metabolic disorders eventually resulting in a disruption of cellular energy. Microcirculatory disturbances are common in septic patients. Direct observation using sidestream dark field (SDF) videomicroscopy has enabled the construction of microcirculatory failure as a clinical concept in the critically ill patients. Many therapeutic interventions routinely used in the treatment of critically ill patients seem to be associated with limited changes in microcirculatory perfusion, irrespective of systemic hemodynamics, given the heterogeneous nature of these changes and the mechanisms potentially involved.
(**Key words:** Microcirculation, endothelium, capillary, sepsis, shock, circulatory failure, organ failure).
Rev Chil Pediatr 2013; 84 (2): 194-204

## RESUMEN

La sepsis grave y *shock* séptico involucran una compleja red de alteraciones circulatorias, inflamatorias y metabólicas que llevan finalmente a una disrupción energética celular. Las alteraciones microcirculatorias son frecuentes en el paciente séptico. Su observación directa mediante el uso de vídeomicroscopia como *sidestream dark field* (SDF) ha permitido la construcción de falla microcirculatoria como concepto clínico en el paciente crítico. Diversas intervenciones terapéuticas empleadas rutinariamente en el tratamiento del paciente crítico parecen estar asociadas con cambios limitados en la perfusión de la microcirculación, con independencia de la hemodinamia sistémica, debido a la naturaleza heterogénea de estas alteraciones y los mecanismos potencialmente involucrados.
(**Palabras clave:** Microcirculación, endotelio, capilar, sepsis, *shock*, falla circulatoria, falla orgánica).
Rev Chil Pediatr 2013; 84 (2): 194-204

Recibido el 26 de noviembre de 2011, devuelto para corregir el 16 de febrero de 2012, segunda versión el 10 de septiembre de 2012, aceptado para publicación el 5 de noviembre de 2012.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Alejandro Donoso F.
E-mail:adonoso@hurtadohosp.cl

## Introducción

La microcirculación es un componente clave del sistema cardiovascular. Su comportamiento es independiente del estado macrocirculatorio, siendo descrita frecuentemente como causa de hipoxia celular a pesar de la normalización de los parámetros macrohemodinámicos.

El reciente desarrollo de técnicas de vídeomicroscopia ha permitido conocer y cuantificar las alteraciones de la microcirculación en el paciente séptico.

El objetivo de esta revisión es dar a conocer las formas disponibles para la evaluación y las diversas opciones para optimizar el flujo microcirculatorio, el rol de esta como un objetivo terapéutico y finalmente su valor pronóstico.

## Evaluación clínica y mediante biomarcadores de la perfusión microvascular

La alteración en la perfusión se puede sospechar ante la presencia de piel moteada, llene capilar lento o incremento de la diferencia entre temperatura central y periférica, sin embargo estos signos carecen de especificidad como también de la sensibilidad necesaria para revelar alteraciones microcirculatorias. Debemos recordar que la vasoconstricción cutánea es una respuesta fisiológica ante condiciones de hipodébito como resultado de redistribución del flujo sanguíneo a compartimentos centrales, siendo un marcador de gravedad del compromiso cardiovascular, pero que no entrega información relevante sobre la microcirculación central[1]

No obstante, diversos trabajos muestran un correlato entre la mejoría en los índices microcirculatorios y disminución en la lactacidemia, tras variadas intervenciones terapéuticas[2,3].

## Técnicas empleadas y área sublingual para la evaluación de la microcirculación en pacientes sépticos

El análisis de las alteraciones del flujo sanguíneo microvascular nos dan una única perspectiva del proceso patológico a nivel microscópico. Por definición, cualquier dispositivo que permita mirar la microcirculación puede sólo evaluarla en el lecho vascular en el cual es empleado, sin embargo, existen áreas más relevantes que otras, lo que se ve reflejado en la relación de las alteraciones microcirculatorias con el pronóstico.

Los métodos de monitorización son:

1. ***Vídeo microscopia intravital***, esta técnica clásica es el estándar de oro, entregando la mayoría de la información obtenida a nivel experimental, pero no es aplicable en seres humanos al utilizar microscopios de gran escala sobre preparaciones de tejido pretratado con tinciones fluorescentes.

2. ***Videocapilaroscopia del lecho ungueal***, esta técnica fue la primera en utilizarse al lado de la cama del enfermo. Consiste en la visualización mediante un microscopio ordinario del límite entre la cutícula y la uña, utilizando un medio de inmersión. Actualmente su utilidad se enfoca en estudiar alteraciones de la microcirculación en enfermedades crónicas como diabetes, vasculitis, enfermedades reumatológicas. Su uso en pacientes graves es limitado debido a la sensibilidad del área subungueal a la temperatura (corporal y ambiental), fármacos y situaciones clínicas que alteren el tono vascular.

3. ***Luz ortogonal polarizada (OPS)*** **(*orthogonal polarization spectral*)**, esta técnica fue introducida por Groner[4] y utiliza luz polarizada. La luz reflejada de la superficie es descartada al pasar por un analizador ubicado en ángulo recto respecto a la fuente de luz, dejando a una cámara componer la imagen con la luz no polarizada reflejada desde el tejido hasta 3 mm bajo la superficie. La luz emitida es de 548 nm de longitud de onda, siendo absorbida en forma similar por oxi y deoxihemoglobina. De esta forma son captadas por el lente objetivo imágenes de contraste de alta resolución, formadas por retroiluminación de las estructuras que absorben la luz, específicamente los glóbulos rojos. Comercialmente sólo un dispositivo se encuentra disponible Cytoscan II (Cytometrics, Philadelphia, PA) pero su uso ha disminuido siendo reemplazado por nueva tecnología.

4. Actualmente es empleada en clínica la **vídeomicroscopia de luz polarizada**, conocida como ***Sidestream Dark Field (SDF; iluminación lateral de campo oscuro)***. Esta técnica óptica fue introducida por Sherman[5] y desarrollada para evaluar en forma no invasiva, mediante un vídeomicroscopio portátil (*MicroScan®*, *MicroVision Medical*, Amsterdam, Holanda), en la cabecera del paciente[6] (figura 1).

Está basado en el mismo principio de adquisición de imágenes que OPS, siendo su principal diferencia la fuente de luz utilizada. Múltiples diodos emisores de luz (LED) estroboscópica de 530 nm de longitud de onda, ubicados en forma concéntrica producen el efecto óptico denominado iluminación lateral de campo oscuro. La luz es absorbida por la hemoglobina contenida en los eritrocitos independiente de su estado de oxigenación y dispersada o reflejada por leucocitos o el resto de las estructuras, por lo que en la imagen obtenida se visualizan por contraste los glóbulos rojos fluyendo en la microcirculación (son vistos como corpúsculos grises o negros) y el resto del tejido de color claro (luz reflejada). Las imágenes obtenidas por SDF dan una mayor nitidez y contraste comparadas con la OPS, con menor interferencia, originadas por el reflejo de dicho haz de luz sobre la superficie de los órganos. Se recomienda el uso de un lente objetivo 5x. Cabe destacar que la pared vascular no puede ser vista, por ende los vasos solos pueden ser detectados si contienen glóbulos rojos. Puede ser empleada en un amplio rango de hematocrito.

Las ventajas del SDF son el permitir evaluar múltiples parámetros (densidad, flujo, heterogeneidad) y el diferenciar según tamaño vaso. Además está validado según el estándar (microscopía intravital) y existe un *software* disponible para el análisis de datos cuantitativos diferidos.

Esta técnica debe ser empleada en tejidos con epitelio delgado y no sensible al calor o frío (vasoconstricción). Habitualmente los sitios donde se puede usar son: lengua, uña, párpado, ileostomía, colostomía, mucosa rectal o vaginal. En animales o en pacientes durante intervenciones quirúrgicas se ha empleado en

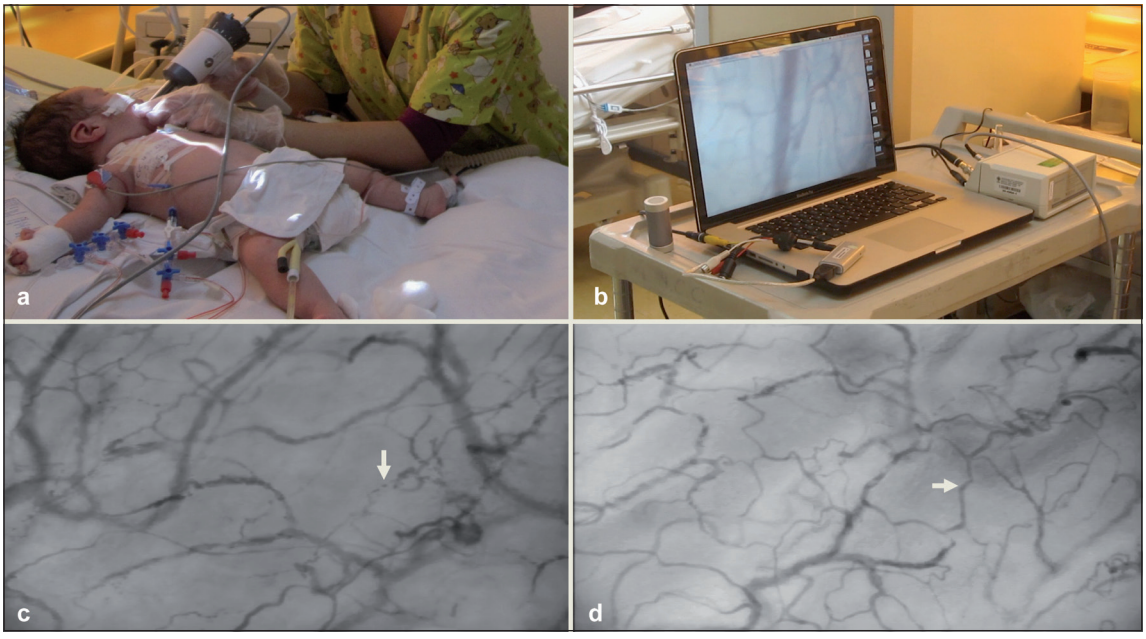


**Figura 1. a)** y **b)** Utilización de *Sidestream Dark Field* a la cabecera de paciente con *shock* séptico. **c)** Microcirculación sublingual alterada a las 8 h post ingreso que muestra zona de flujo intermitente (flecha). MFI (índice de flujo microcirculatorio) 1,2. **d)** A las 36 h se observa mejoría de la microcirculación con zona de flujo continuo (flecha). MFI (índice de flujo microcirculatorio) 2,1.

la evaluación de órganos tales como intestino[7] y cerebro[8].

Existen limitaciones técnicas a considerar como son: evitar el movimiento del paciente (necesidad de sedación), requerir que previamente la saliva y las secreciones orales sean removidas, emplear un adecuado nivel de presión (no se debe comprimir en exceso) y el aplicar un contraste óptimo de la luz.

Habitualmente se toman al menos tres videos y de ser posible hasta cinco, de 20 seg cada uno, se obtienen dos del lado izquierdo y dos del lado derecho del frenulum de la lengua. El quinto vídeo puede ser obtenido de cualquiera de los lados, dependiendo en cual se obtuvo la imagen más clara.

La importancia del área sublingual radica en ser de fácil acceso, presentar un origen embrionario común con el intestino y además exhibir una buena correlación tonométrica entre la $PCO_2$ sublingual con la $PCO_2$ gástrica, lo cual es clínicamente relevante, pudiendo ser una zona representativa de la perfusión enteral[9].

## Descripción de diferentes índices

Dos índices son aplicados en la práctica clínica. El primero fue desarrollado por De Backer et al[10] y se basa en el principio que la densidad microcirculatoria es proporcional al número de vasos que cruzan líneas trazadas arbitrariamente, para lo cual se dibuja un cuadriculado o rejilla de tres líneas equidistantes horizontales y verticales el cual se sobrepone en la imagen.

Sus principales características son el permitir medir distintas variables incluyendo la densidad capilar funcional (***functional capillary density,*** **FCD**), presentar una buena reproducibilidad intra e interobservador y analizar una variable continua (tabla 1). Su desventaja es su sensibilidad a la isotropía (cambio en el tamaño de una imagen durante la ampliación óptica). No obstante no debemos olvidar que este índice no da información sobre la velocidad eritrocitaria.

Este permite evaluar:

1. **La densidad capilar funcional,** es igual al número de vasos que cruzan las líneas horizontales y verticales dividida por el largo total de las líneas en milímetros (n/mm) o como el largo total de los vasos dividida por el área de superficie total ($cm/cm^2$) si se dispone de un *software* especializado (*Capiscope, version 3.7.1.0, KK Technology, Healthpark, United Kingdom*).

2. **La perfusión,** la cual se describe a la visualización como presente (flujo continuo al menos por 20 seg), ausente (sin flujo por al menos 20 seg) o intermitente (≥ 50% del tiempo sin flujo).

**La proporción de vasos perfundidos (PPV, *proportion of perfused vessels*)** se calcula como (PPV [%] 100 x (número total de vasos-[flujo ausente + flujo intermitente]) / número total de vasos.

**La densidad de vasos perfundidos (PVD, *perfused vessel density*).** Definimos a un capilar funcional como aquel que tiene al menos un eritrocito moviéndose a través de moviéndose a través de él (< 10 μm), durante el período de observación. La densidad se calcula se calcula multiplicando la densidad de vasos por la proporción de vasos perfundidos.

Se ocupa un punto de corte de 20 μm para separar vasos pequeños (principalmente capilares), de grandes (principalmente vénulas).

Debemos señalar que el análisis y la cuantificación de imágenes es un proceso laborioso y necesita tiempo para efectuarlo, por esto mismo, aún no es factible obtener valores en tiempo real, siendo poco apropiado para un uso clínico ágil y rutinario.

Hasta el momento existen pocas comunicaciones en pediatría sobre la evaluación de la microcirculación mediante el uso de OPS/SDF. Usualmente en pacientes neonatos y pre-

**Tabla 1. Variables medidas en índice de Backer**

| **Densidad vascular total** |
|---|
| Densidad pequeño vaso |
| Proporción de vasos perfundidos (todos) |
| Proporción de vasos pequeños perfundidos (*PPV, proportion of perfused vessels*) |
| Densidad vasos perfundidos (todos) |

Densidad de vasos pequeños perfundidos (*PVD, perfused vessel density*), corresponde a una estimación de la densidad capilar funcional (*FCD, functional capillary density*).

maturos se ocupan imágenes de piel. En niños mayores se usa la mucosa bucal.

El segundo índice ocupado habitualmente es el **Índice de flujo microvascular** (***Microvascular Flow Index,*** **MFI**[11]). Este es un índice relativamente rápido de efectuar, el cual nos da información del tipo de flujo en los vasos perfundidos. Es un indicador semicuantitativo que mide flujo convectivo, permitiendo caracterizar el tipo de flujo predominante.

Se definen cuatro tipos de flujo, asignándose un número entero de 0 a 3: ausencia de flujo (0), flujo intermitente (1) definido este como ausencia de flujo por al menos 50% del tiempo observado, flujo lento (2), flujo continuo o normal (3). Para esto cada imagen de video es dividida en cuatro cuadrantes iguales, promediándose todos ellos.

Sus desventajas son: no otorga información sobre la densidad capilar funcional y emplear variable de tipo categórica y por ende discontinua.

Recientemente se ha desarrollado un interesante índice denominado **Índice de heterogeneidad de flujo microcirculatorio** (***Heterogeneity of microvascular flow index, Het MFI***) el que permite valorar la heterogeneidad del flujo sanguíneo[12]. Para su cálculo se deben evaluar entre 3 a 5 sitios de la mucosa y medir el MFI en cada uno de los cuadrantes, tomando la diferencia entre el valor más elevado y el menor dividiendo este resultado por la velocidad de flujo promedio. **Het MFI= (MFI $_{max}$- MFI $_{min}$) x 100/MFI $_{mean}$.**

Conceptualmente, los tres índices habitualmente evaluados (densidad capilar, velocidad y heterogeneidad del flujo) pueden contribuir independientemente a valorar el riesgo de disfunción orgánica múltiple en el paciente séptico[13].

## Interpretación del índice

La perfusión tisular depende de la densidad capilar funcional (FCD), reflejada por la densidad de vaso perfundido (PVD) y la velocidad sanguínea reflejada por el MFI. Debemos recordar que la densidad capilar es probablemente más importante que la velocidad en cuanto a determinar la perfusión del tejido, esto se debe a que mediante la extracción de oxígeno se puede compensar un estado flujo disminuido.

La fracción del *shunt*, determinante clave de la capacidad de extracción de oxígeno, está reflejada por la heterogeneidad en el flujo sanguíneo en el área investigada por la proporción de vasos perfundidos (PPV) y entre las diferentes áreas del órgano investigado por el índice de heterogeneidad.

## Otras técnicas para evaluación de la microcirculación

Para el análisis de la perfusión microvascular u oxigenación tisular a pie de cama se pueden emplear diversos indicadores como:

***Indicador de Flujo:***

**Flujometría por Láser Doppler**, esta mide flujo en un volumen variable de tejido (0,5-1 $mm^3$), sin embargo, no es capaz de detectar vasos individuales, así sólo nos permite una estimación promedio de la perfusión tisular (al menos 50 vasos), pero no entrega información sobre morfología, tipo de vaso, dirección del flujo y heterogeneidad de la perfusión.

***Indicador de oxigenación***

**Electrodos de $PO_2$**, la $PO_2$ se puede medir en los tejidos con electrodos tipo Clark, los cuales están constituidos de múltiples alambres de platino, que miden exactamente la $PO_2$ tisular cuando está homogéneamente disminuida, no siendo apropiados en condiciones de heterogeneidad, pues son sensibles a la más alta $PO_2$ en el volumen analizado. No es útil para evaluar perfusión microvascular.

**Espectroscopia de luz en el espectro cercano al infrarrojo (*Near-infrared spectroscopy o NIRS*)**, esta técnica permite medir en los tejidos presencia de cromóforos (oxideoxihemoglobina, mioglobina y citocromo aa3). Debemos recordar que un 75% de la sangre en el músculo esquelético está en el compartimento venoso, así el uso de NIRS evalúa principalmente la saturación de oxígeno de la hemoglobina venosa. En el ámbito clínico se utiliza habitualmente la $StO_2$ en la eminencia tenar.

El valor absoluto de la $StO_2$ es de limitado interés debido a que se superpone entre pacientes sépticos y sanos, además esta técnica no es útil en condiciones de flujo heterogéneo.

No obstante, se puede aplicar para este método, un test de vasoreactividad luego de un test de oclusión vascular (TOV), provocado por isquemia arterial transitoria, donde la velocidad de recuperación del flujo está principalmente determinada por la capacidad de la microvasculatura de reclutar arteriolas y capilares, cuantificando de esta forma la reserva microvascular (más que la perfusión microvascular). Varios índices pueden ser medidos, siendo la pendiente ascendente de la $StO_2$ (pendiente de reoxigenación, ReOx) un marcador de la reactividad endotelial y reología sanguínea.

Se ha demostrado que la vasoreactividad, ya sea evaluada por Láser Doppler o NIRS, está alterada en pacientes sépticos. Ambas técnicas son promisorias ya que la información numérica puede ser obtenida rápidamente (minutos), sin embargo, aún son usadas principalmente para propósitos de investigación[14].

## ¿Cuál es el nexo entre la hemodinamia global y las alteraciones microvasculares?

Como hemos señalado, aunque es la macrocirculación la que distribuye el flujo sanguíneo a través del cuerpo, es la microcirculación la encargada de asegurar el flujo sanguíneo regional. Sin embargo, el nexo entre parámetros hemodinámicos globales y la perfusión microcirculatoria es relativamente laxo. Obviamente, en un escenario de paro circulatorio, la perfusión microcirculatoria también se detiene, pero en los rangos usuales de gasto cardíaco y presión arterial la perfusión microvascular es relativamente independiente de las variables hemodinámicas sistémicas.

En una comunicación reciente, Dubin et al[15], evaluaron en pacientes sépticos el efecto de incrementar la presión de perfusión, mediante un aumento de la presión arterial media (PAM) desde 65 mmHg a 75 y 85 mmHg, encontrando una respuesta individual altamente variable, en donde cada paciente alcanzó su máxima perfusión microvascular a un distinto valor de PAM. Interesantemente, los mayores cambios en la perfusión microvascular se relacionaron inversamente a la perfusión basal, es decir, esta aumentaba más en los pacientes con mayor alteración en la microcirculación, sin embargo, se deterioraba en pacientes con una microcirculación mejor preservada inicialmente. Esto nos refuerza el concepto que la microcirculación no puede ser predicha, así que para una resucitación orientada en la microcirculación se debe necesariamente monitorizarla.

Thooft et al[16] evaluaron el efecto de aumentar la PAM usando dosis crecientes de norepinefrina (0,2-0,4 mcg/kg/min) en pacientes sépticos, mostrando una mejoría en la respuesta microvascular evaluada como FCD y MFI, pero con variabilidad entre pacientes. Los autores sugieren que en base a esto, el nivel de PAM debe de ser adaptada a cada paciente.

## ¿Cómo optimizar el flujo microcirculatorio?

En este aspecto las preguntas clínicas más relevantes son las siguientes: 1) ¿puede la microcirculación ser reclutada por acciones terapéuticas?; 2) de ser así, ¿puede el reclutamiento de la microcirculación ser empleado como una meta terapéutica; y 3) ¿están las mejorías terapéuticas en la microcirculación asociadas con una menor mortalidad? La evidencia científica disponible para responder estos cuestionamientos es aún escasa, sin embargo, varios estudios han evaluado la respuesta de la microcirculación a diversas modalidades terapéuticas.

Idealmente, el tratamiento debiese afectar a uno o varios de los mecanismos involucrados en el desarrollo de las alteraciones microcirculatorias. No obstante, la mayoría de las intervenciones actualmente empleadas en la hemodinamia sistémica tienen poca influencia en la microcirculación dado los diversos mecanismos fisiopatológicos causantes.

La total reversibilidad de estas alteraciones por la aplicación tópica de acetilcolina nos sugiere que si pueden ser manipuladas por intervenciones terapéuticas, además, al ser usada localmente, los cambios observados ocurrieron sin ninguna modificación en la hemodinamia sistémica, lo que permite destacar la clara

disociación existente entre microcirculación y hemodinamia global[17].

Conocer los cambios provocados a nivel de la microcirculación por diversas medidas terapéuticas nos ayuda a entender mejor lo que habitualmente hacemos, más allá de la restauración de la hemodinamia sistémica. Se han evaluado diferentes intervenciones a nivel experimental y en humanos para optimizar la microcirculación (**reclutamiento microcirculatorio**), sin embargo, no existen actualmente terapias validadas y su utilidad como meta en la reanimación es desconocida. No obstante, estos estudios han logrado describir el impacto en la microcirculación de las terapias empleadas en el *shock* séptico.

***Fluidos***

La calidad de la respuesta microvascular según el tipo de fluido empleado (coloide o cristaloide) es un tema aún en debate. Los mecanismos por el cual los fluidos tienen efecto en la microcirculación no son del todo bien entendidos pero pueden estar relacionados a una caída de la viscosidad sanguínea, disminución de la adhesión y rotación leucocitaria[18] o a una baja indirecta de vasoconstrictores. Un efecto de saturación es sugerido por Pottecher et al[19], donde sólo el resultado de un bolo inicial de fluido es benéfico mientras los posteriores no lo son, a pesar de observarse un aumento en el débito cardíaco.

Recientes reportes se han enfocado en el tópico de predicción de respuesta a fluidos. Pottecher et al[19] demostraron en pacientes sépticos una relación entre respuesta a fluidos y respuesta microcirculatoria. Así, cuando la variación de presión de pulso era significativa, tanto la infusión de fluidos como la elevación pasiva de piernas incrementaban la proporción de vasos sublinguales perfundidos y disminuía la heterogeneidad de perfusión. Nuevamente estos efectos eran relativamente independientes de los efectos sistémicos hemodinámicos o reológicos y más notorios en la etapa precoz de la sepsis.

***Dobutamina***

Agentes beta-adrenérgicos como dobutamina mejoran no sólo el transporte convectivo si no que también el difusivo. A dosis de 5 mcg/kg/min incrementó la proporción de vasos bien perfundidos, independiente de su efecto en el índice cardíaco o presión arterial, esto es destacable pues debemos recordar que los capilares están desprovistos de receptores beta-adrenérgicos, discutiendo los autores su efecto tanto a nivel del esfínter precapilar, integridad endotelial y en leucocitos, ya que receptores beta-adrenérgicos si se encuentran presentes en su superficie[2].

***Glóbulos rojos***

El efecto de la transfusión de glóbulos rojos es variable, algunos trabajos han descrito una mejoría de la perfusión microcirculatoria en los pacientes con sepsis y alteraciones basales graves[20]. Recientemente se evaluó el efecto de la transfusión de hematíes en pacientes adultos sometidos a cardiocirugía, observándose una mejoría en la disponibilidad de hemoglobina microcirculatoria y saturación, no siendo esto por una mejoría en el flujo, sino por un incremento en la densidad microcirculatoria (reclutamiento)[21].

En suma, todos estos datos nos sugieren que las intervenciones terapéuticas hemodinámicas clásicas presentan un efecto variable en las alteraciones microcirculatorias en el paciente séptico y que no pueden ser predichas por la tendencia de las variables macrohemodinámicas observadas, pues habitualmente estas persisten luego de la optimización hemodinámica.

## Otros agentes farmacológicos: Vasodilatadores, Esteroides, Proteína C activada (PCA), Agentes anticoagulantes, Insulina

Se ha descrito el uso de **nitroglicerina endovenosa** en bolo[11] o en infusión continua, donde en dosis dependiente se observó una mejoría de la perfusión microvascular, siendo aquella dosis menor que la requerida para observar cambios en la hemodinamia sistémica[22].

Otro agente vasodilatador fue valorado recientemente por Salgado et al[23], quienes en un modelo experimental ovino de *shock* séptico hiperdinámico emplearon **enalapril**, el cual

evitó el empeoramiento de la microcirculación, sin afectar la presión arterial. Sin embargo, se observó un posible efecto deletéreo en la función renal y pulmonar.

También se ha evaluado el uso de **hidrocortisona**, la que se emplea en el escenario de *shock* séptico como terapia coadyuvante para facilitar el destete de agentes vasopresores. La mejoría descrita del tono vascular pudiese ser por la inducción de vasoconstricción arteriolar, la cual a su vez lograría alterar la perfusión capilar. Buchele et al[24] observaron que la hidrocortisona mejoró parcialmente la perfusión microvascular en pacientes con *shock* séptico, independiente de su efecto en la presión arterial. Entre los mecanismos propuestos se describen mejoría de la función endotelial, preservación del glicocalix y disminución de la adherencia leucocitaria.

Se describió el uso de **Proteína C Activada (rh ACP-drotrecogin-activada)** en un modelo animal de roedores endotoxémicos observando una disminución de la rotación y adherencia leucocitaria[25]. A su vez, en adultos con sepsis grave, se observó una mejoría de los capilares bien perfundidos, asociándose con una mejor depuración de lactato[26]. Aquí los autores discuten el rol del mecanismo anticoagulante de la proteína C activada, ya que es infrecuente la presencia de microtrombos, pero si se ha demostrado experimentalmente que esta reduce la adherencia leucocitaria al endotelio[27], y preserva el tamaño del glicocalix[28]. Recientemente Fischer et al[29] la evaluaron en un modelo porcino de *shock* séptico neonatal, objetivando en la microcirculación intestinal un incremento en la FCD e índices de flujo, afirmando que el uso de rh ACP resulta en una mejoría de la disfunción microcirculatoria inducida por la sepsis. Los hallazgos comunicados en estos estudios son limitados, dado el estado del arte del uso de proteína C activada en pediatría.

Spronk et al[30], comunicaron el uso de terapia trombolítica con **activador del plasminógeno tisular recombinante** en un caso de púrpura fulminans el cual fue efectivo en reclutar la microcirculación sublingual.

También se ha reportado el uso de **insulina** sobre la microcirculación[31] y del uso de **estatinas**[32] donde parte de su uso benéfico se debe al aumento del óxido nítrico sintetasa endotelial.

El uso de **tetrahidrobiopterina (BH4),** cofactor de la oxido nítrico sintetasa (NOS) cuyos niveles se encuentran reducidos en la sepsis, puede disminuir la disfunción endotelial microcirculatoria en modelos experimentales de *shock* séptico[33].

## Otras terapias: hemofiltración de alto volumen

El uso de hemofiltración de alto volumen (HFAV) es una potencial terapia de rescate en pacientes con *shock* séptico hiperdinámico refractario, pudiendo disminuir los requerimientos de vasopresores y mejorar la depuración de lactato[34].

Este tratamiento se basa en la remoción inespecífica de mediadores, observándose una mejoría en la presión arterial, la cual ocurre por un aumento de la resistencia vascular sistémica. Existe limitada información sobre su efecto a nivel de la microcirculación. Ruiz et al[35], evaluaron en doce pacientes adultos con *shock* refractario el efecto de 12 h de HFAV, encontrando mejoría en el índice de flujo microcirculatorio y proporción de vasos perfundidos, a pesar de un incremento en la resistencia vascular sistémica.

## Efecto del tratamiento a nivel microcirculatorio en paciente crítico pediátrico

Genzel-Boroviczeny et al[36] observaron el resultado de la **transfusión de glóbulos rojos** en trece pacientes prematuros anémicos, mediante el uso de OPS en piel, encontrando una mejoría en la densidad capilar funcional.

Top et al[37], recientemente estimaron el efecto del **óxido nítrico inhalado** (NOi) (20 ppm) en la microcirculación de la mucosa bucal en una pequeña serie clínica de ocho niños con falla respiratoria aguda hipoxémica, observando una mejoría en la FCD luego de una hora de su uso.

El uso de soporte extracorpóreo como ECMO **(*extracorporeal membrane oxygena-***

***tion,* ECMO*)*** puede ser considerado una terapia de elección en pacientes con falla respiratoria catastrófica con compromiso hemodinámico, cuando el tratamiento conservador falla. Top et al[38] evaluaron el efecto de esta terapia en neonatos de término con falla respiratoria grave, observando un aumento de la FCD posterior al tratamiento.

## Valor pronóstico de la microcirculación en población adulta

Variados estudios demuestran que el lecho sublingual es una localización sensible, capaz de mostrar una buena capacidad predictiva de morbilidad y mortalidad en relación al uso de parámetros macrohemodinámicos.

De Backer et al[10] fueron los primeros en reportar que las alteraciones microcirculatorias observadas en sepsis estaban asociadas con morbi-mortalidad. Además, existe fuerte evidencia en la población adulta, en diversos escenarios clínicos, referente a que la no mejoría de parámetros microcirculatorios se asocia con un pobre pronóstico[39,40], lo mismo fue demostrado por De Backer et al[41] en pacientes con *shock* cardiogénico.

## Valor pronóstico de la microcirculación en paciente pediátrico

Los reportes del comportamiento de la microcirculación en niños durante la sepsis son muy escasos. Recientemente en un grupo de 18 niños con *shock* séptico Top et al[42] señalaron que la persistencia de alteraciones microcirculatorias, evaluadas como cambio en la FCD y en el MFI, estaban asociadas con un pobre pronóstico a pesar de la normalización de variables de hemodinamia sistémica o de oxigenación. La densidad capilar funcional o el índice de flujo microvascular no presentaron diferencias entre sobrevivientes o no sobrevivientes el primer día de ingreso, pero la mejoría de ambos en el transcurso del tiempo si ocurrió en los sobrevivientes, pero no se observó en los pacientes que fallecieron. Además, el cambio en la densidad capilar funcional presentaba un valor predictivo de sobrevida más fuerte que el índice de mortalidad pediátrico evaluado por *score* de PRISM.

Finalmente, Weidlich et al[43] encontraron en pacientes prematuros alteraciones en la FCD cutánea 24 h antes de la aparición de signos de infección en los parámetros de laboratorio, sin embargo, estos no correspondían a un valor absoluto, sino que debían ser evaluados diariamente en el paciente.

## A futuro

En conjunto con el continuo desarrollo de la microcirculación como una herramienta de monitorización en el paciente crítico, la tendencia a futuro debiese estar cada vez más orientada a evaluar a nivel de este territorio el hematocrito, $PO_2$ microvascular y metabolismo local.

## Conclusiones

La observación directa de la microcirculación es potencialmente un elemento de monitorización hemodinámica del paciente crítico pediátrico, donde otras modalidades de monitorización son especialmente limitadas. Además puede ser un promisorio marcador de pronóstico y gravedad.

Existen salvedades prácticas para un uso clínico rutinario, pues aún no conocemos las metas y las intervenciones terapéuticas que actúan selectivamente sobre la microcirculación no han sido validadas a gran escala. Sin embargo, de ser aclarados estos aspectos permitirán que esta modalidad de monitorización pueda orientar hacia una terapia de resucitación más completa, oportuna y efectiva en búsqueda de un adecuado reclutamiento de la microcirculación y eventualmente una mejoría en el pronóstico del paciente.

## Referencias

1.- *Joly HR, Weil MH:* Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. Circulation 1969; 39 (1): 131-8.

2.- *De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al:* The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in pa-

tients with septic shock are independent of its systemic effects. Crit Care Med 2006; 34: 403-8.

3.- *Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al:* Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2010; 36: 949-55.

4.- *Groner W, Winkelman JW, Harris AG, et al:* Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. Nat Med 1999, 5: 1209-12.

5.- *Sherman H, Klausner S, Cook WA:* Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. Angiology 1971; 22: 295-303.

6.- *Ince C:* Sidestream dark field (SDF) imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. Crit Care 2005; 8 (Suppl 1): P72.

7.- *Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al:* Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. Crit Care Med 2009; 37: 2875-81.

8.- *Pennings FA, Ince C, Bouma GJ:* Continuous real-time visualization of the human cerebral microcirculation during arteriovenous malformation surgery using orthogonal polarization spectral imaging. Neurosurgery. 2006; 59 (1): 167-71.

9.- *Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL:* Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. Intensive Care Med 2006, 32: 516-23.

10.- *De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL:* Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2002, 166: 98-104.

11.- *Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF:* Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Lancet. 2002 2; 360: 1395-6.

12.- *Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al:* Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Ann Emerg Med 2007; 49: 88-98.

13.- *Vincent JL, De Backer D:* Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. Crit Care 2005; 9 Suppl 4: S9-12.

14.- *Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M:* Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. Intensive Care Med 2006; 32: 87-92.

15.- *Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al:* Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. Crit Care 2009; 13 (3): R92.

16.- *Thooft A, Favory R, Ribeiro Salgado D, et al:* Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. Crit Care 2011; 15 (5): R222.

17.- *De Backer D, Vincent JL:* Norepinephrine administration in septic shock: how much is enough? Crit Care Med 2002; 30 (6): 1398-9.

18.- *Anning PB, Finney SJ, Singh S, Winlove CP, Evans TW:* Fluids reverse the early lipopolysaccharide-induced albumin leakage in rodent mesenteric venules. Intensive Care Med 2004; 30: 1944-9.

19.- *Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, et al:* Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. Intensive Care Med 2010; 36: 1867-74.

20.- *Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, et al:* Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2007; 35: 1639-44.

21.- *Yuruk K, Almac E, Bezemer R, Goedhart P, de Mol B, Ince C:* Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery. Transfusion 2011; 51 (5): 961-7.

22.- *den Uil CA, Caliskan K, Lagrand WK, et al:* Dose-dependent benefit of nitroglycerin on microcirculation of patients with severe heart failure. Intensive Care Med 2009; 35: 1893-9.

23.- *Salgado DR, He X, Su F, de Sousa DB, et al:* Sublingual microcirculatory effects of enalaprilat in an ovine model of septic shock. Shock 2011; 35: 542-9.

24.- *Büchele GL, Silva E, Ospina-Tascón GA, Vincent JL, De Backer D:* Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. Crit Care Med. 2009; 37: 1341-7.

25.- *Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, et al:* Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. Crit Care Med 2004; 32: 1011-7.

26.- *De Backer D, Verdant C, Chierego M, Koch M, Gullo A, Vincent JL:* Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis Crit Care Med 2006; 34: 1918-24.

27.- *Gupta A, Berg DT, Gerlitz B, et al:* Role of protein C in renal dysfunction after polymicrobial sepsis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 860-7.

28.- *Marechal X, Favory R, Joulin O, et al:* Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. Shock 2008; 29: 572-6.

29.- *Fischer D, Nold MF, Nold-Petry CA, Furlan A, Veldman A:* Protein C preserves microcirculation in a model of neonatal septic shock. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 775-81.

30.- *Spronk PE, Rommes JH, Schaar C, Ince C:* Thrombolysis in fulminant purpura: observations on changes in

microcirculatory perfusion during successful treatment. Thromb Haemost 2006; 95: 576-8.

31.- *Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, et al:* Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. Diabetes 2004; 53: 1418-23.

32.- *McGown CC, Brookes ZL:* Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. Br J Anaesth 2007; 98: 163-75.

33.- *Tyml K, Li F, Wilson JX:* Septic impairment of capillary blood flow requires nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase but not nitric oxide synthase and is rapidly reversed by ascorbate through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. Crit Care Med 2008; 36: 2355-62.

34.- *Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al:* Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 2000; 28: 3581-7.

35.- *Ruiz C, Hernández G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A:* Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. Crit Care 2010; 14: R170.

36.- *Genzel-Boroviczény O, Christ F, Glas V:* Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. Pediatr Res 2004; 56: 751-5.

37.- *Top AP, Ince C, Schouwenberg PH, Tibboel D:* Inhaled nitric oxide improves systemic microcirculation in infants with hypoxemic respiratory failure. Pediatr Crit Care Med 2011; 12: e271-4.

38.- *Top AP, Ince C, van Dijk M, Tibboel D:* Changes in buccal microcirculation following extracorporeal membrane oxygenation in term neonates with severe respiratory failure. Crit Care Med 2009, 37: 1121-4.

39.- *Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL:* Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med 2004, 32: 1825-31.

40.- *Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, et al:* Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. Intensive Care Med 2008; 34: 2210-7.

41.- *De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL:* Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. Am Heart J 2004, 147: 91-9.

42.- *Top AP, Tasker RC, Ince C:* The microcirculation of the critically ill pediatric patient. Crit Care 2011; 15: 213.

43.- *Weidlich K, Kroth J, Nussbaum C, et al:* Changes in microcirculation as early markers for infection in preterm infants-an observational prospective study. Pediatr Res 2009; 66: 461-5.