

Microcirculación y endotelio

Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,* Dr. Raúl Carrillo-Esper**

* Internista-Intensivista. Subdirector Médico del Hospital General «Dr. Enrique Cabrera», Secretaría de Salud del gobierno del Distrito Federal.

** Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

INTRODUCCIÓN

En forma reciente, en la historia de la medicina se ha iniciado la mención del tema «microcirculación y disfunción endotelial», sobre todo al tratar de explicar la fisiopatología de múltiples padecimientos, de los cuales antes no podíamos entender su interrelación. En la gran y compleja respuesta integrada, interactúan múltiples sistemas en los que se incluyen diferentes tipos de células, mediadores inflamatorios y el sistema hemostático y que conforman un grupo proinflamatorio y protrombótico donde la actuación del endotelio y la microcirculación son los mediadores de esta actividad e interacción y que, en condiciones normales, pueden llevar a la observancia de efectos benéficos para el organismo, pero cuando esta respuesta se encuentra alterada y no controlada, lo pueden llevar al colapso si no se logra revertir esta actividad.

Palabras clave: Microcirculación, disfunción endotelial.

ENDOTELIO Y MICROCIRCULACIÓN

La microcirculación la podemos describir como un sistema funcional que permite o se asegura del adecuado suministro de oxígeno basado en las demandas metabólicas celulares a nivel de todo el organismo. Sobre la microcirculación, aunque conocemos parte de su principal función, aún ignoramos muchos de los procesos de los cuales se acompaña y que tienen que ver con que las pequeñas alteraciones en la misma conlleven al desarrollo de complicaciones en el organismo que pueden ser catastróficas; ejemplo de éstas es la falla circulatoria observada en el enfermo en estado crítico que no responde al tratamiento y que no se relaciona con la falla en las variables hemodinámicas.

La microcirculación es poseedora de características reológicas y resistivas que, aunque forman parte de su actuar

normal, también la hacen más proclive al daño por hipoxia. Éstas permiten un flujo heterogéneo dependiendo del lecho vascular de que se trate y las necesidades metabólicas del mismo; estas características crean un gradiente radial y longitudinal de oxígeno para lograr una saturación de hemoglobina y presión arterial de oxígeno (PAO₂) menor que la de la circulación arterial, así como un menor hematócrito por el efecto de Fahraeus-Lindqvist, que induce a la migración axial de eritrocitos cercanos al centro de los vasos.

Sin embargo, el actuar de la microcirculación se encuentra íntimamente ligado a otro órgano del cual también su evaluación y distinción en los procesos fisiopatológicos es reciente: el endotelio, del cual entre sus múltiples funciones está regular el flujo de nutrientes de diversas sustancias biológicamente activas y de las mismas células sanguíneas, todo esto a través de la activación de múltiples receptores unidos a las membranas que gobiernan las interacciones célula-célula. El endotelio se puede considerar como la interface entre la inflamación y la coagulación, ya que controla ambos fenómenos: regula el tono vasomotor a través de la liberación de sustancias vasoactivas, y activa los procesos de coagulación, por lo que se convierte en uno de los principales reguladores de la microcirculación.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES EN EL ENDOTELIO Y MICROCIRCULACIÓN

Posterior a estas bases de la función del endotelio y microcirculación, el mecanismo por el cual tienen un papel preponderante en cuanto al daño por hipoxia y su disfunción se puede explicar al observar que, en condiciones normales, la vasoconstricción simpática está disminuida en caso de hipoxia venular, señal la cual es redireccionada a través de las células endoteliales a las arteriolas causando incremento en la vasodilatación. Este proceso funciona como un «sensor» y detecta

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

en forma pronta cambios mínimos en la presión arterial de oxígeno y permite la liberación de óxido nítrico en las vénulas. La importancia de este mecanismo está completamente explicada al momento de la reanimación de un paciente en estado de choque y en el que generalmente nuestras bases para la atención son alcanzar las metas de tratamiento establecidas en la Campaña para el Incremento de la Sobrevida en Sepsis, pero aunque alcancemos éstas, no quiere decir que hayamos corregido los problemas existentes en la microcirculación, hecho que puede llevar aún al colapso del paciente.

Por lo tanto, los cambios que observamos en la microcirculación pueden ocurrir o persistir sin que existan cambios en la macrocirculación y el no percatarnos de la presencia de los mismos es la principal causa de mal pronóstico, principalmente en el paciente en estado de choque pero más aún, en el que cursa con un choque distributivo, como es el paciente con sepsis, donde se presenta como marca fisiopatológica central y tiene implicaciones para determinar la evolución, respuesta al tratamiento y pronóstico del paciente. En este tipo de choque no sólo se observan las alteraciones hemodinámicas, sino también las metabólicas expresadas en la elevación del lactato, CO_2 y diferencia de iones fuertes; sin embargo, cabe mencionar que estas alteraciones pueden estar presentes y ser aún menos percibidas en el paciente en el postoperatorio inmediato, lo cual puede llevar al incremento en el riesgo de presentar complicaciones.

Para hacer un mayor abordaje del paciente en el postquirúrgico inmediato y sus alteraciones de la microcirculación influye el hematócrito capilar y esto, secundario a dos fenómenos: primero al efecto Fahraeus-Lindqvist, en el cual tenemos migración de los eritrocitos al centro del vaso, donde se encuentra un flujo mayor de los mismos en comparación de los que se encuentran en las orillas o cercanos a las paredes vasculares, y que también influyen en que exista un mayor hematócrito en el centro de los vasos y mayor cantidad de plasma en las zonas adyacentes a las paredes, y segundo al efecto descrito como «adelgazamiento» del plasma en el que la distribución de los eritrocitos depende del diámetro de los vasos sanguíneos y donde se ha observado que en hematocritos centrales de 50%, durante la vasoconstricción el hematócrito capilar puede llegar a ser de 6.8% y durante la vasodilatación de 38%, esto a través de estudios *in vitro*; sin embargo, al hacer análisis de estos fenómenos podemos darnos una idea de lo que sucede a estos niveles, aun cuando aparentemente tengamos normales las variables de la macrocirculación.

Un punto que cabe recalcar es que estas alteraciones en el endotelio y en la microcirculación no inician en el momento en que tenemos hipoperfusión o hipoxia; generalmente, este proceso se inicia desde el momento en que el fenómeno perturbador se presenta en el organismo, al activar todo el mecanismo relacionado con la actividad inflamatoria, la cual reacciona como respuesta protectora; cualquier perturbación

a la homeostasis del organismo y que active a las células del sistema inmune, permitirá la iniciación de las cascadas inflamatorias y de coagulación. Durante el estado de choque, ya sea por las alteraciones a nivel hemodinámico como metabólico, todos y cada uno de los elementos involucrados en la microcirculación se ven afectados y se presenta una disfunción en cada una de las actividades reguladoras que lleva al desarrollo de cortocircuitos que afectan el suministro y demanda de oxígeno. Entre las alteraciones presentes se pueden observar menor respuesta del endotelio a sustancias vasoactivas, pérdida de las cargas aniónicas del glicocáliz y la sobreexpresión del óxido nítrico, disrupción de la comunicación intracelular endotelial y de su regulación; efecto hemorreológico disminuido lo que permite apilamiento y obstrucción de la microcirculación por microtrombos desencadenando la respuesta exagerada y no controlada, tanto inflamatoria como procoagulante, lo que a su vez empeorará las condiciones a nivel de la microcirculación.

EVALUACIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN

En años recientes se introdujeron a la práctica clínica diferentes equipos para poder visualizar la microcirculación en forma directa. La *ortogonal polarization spectral* (OPS) y el *sidestream dark field* (SDF) son técnicas que permiten obtener imágenes contrastadas de la microvasculatura; por lo tanto, evaluar la microcirculación. Se basan en iluminar con luz verde la profundidad del tejido, ésta es absorbida por la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los vasos sanguíneos superficiales. El tejido sublingual ha sido preferido como sitio de medición en los seres humanos y se ha demostrado en diferentes estudios que las alteraciones de la microcirculación a este nivel son equiparables con las presentes a nivel de la microcirculación esplácnica y permiten la detección temprana de alteraciones a este nivel, secundarias al estado de choque; además de ser una zona de fácil acceso considerando la situación a la que se enfrenta el médico al estar frente a un paciente en estado de choque; sin embargo, no sobra recordar que previamente se habían utilizado técnicas (aunque indirectas) ya que permitían la evaluación de la microcirculación, como son la tonometría, que evalúa que el flujo de la mucosa intestinal, la depuración de indocianina, que evalúa el compartimento vascular hepatoesplácnico; la flujometría láser-Doppler, que incorpora la valoración de la saturación de la hemoglobina capilar y venular, al igual que la espectrofotometría.

Desde el inicio en la aplicación de estos sistemas para evaluar la microcirculación se han diseñado diversas escalas para evaluar dicha alteración; sin embargo, dada la variabilidad en el análisis de los resultados no hay una definitiva. Una de estas escalas es la desarrollada por Elbers e Ince; dependiendo de las alteraciones del flujo, clasifican el daño y sobre todo dependiendo de la enfermedad subyacente. En ella, se muestra que el flujo venular hiperdinámico no

se modifica independiente de la enfermedad causal y es a nivel de los capilares donde se observan las alteraciones y se presentan cortocircuitos. De Backer y colaboradores desarrollaron una escala basada en el principio de la densidad de los vasos sanguíneos y su número es proporcional al número de vasos que cruzan líneas arbitrarias. La principal ventaja de esta escala es que toma en cuenta dos puntos cruciales en la alteración de la microcirculación: la densidad vascular y la proporción de perfusión.

Aún se presentan inconvenientes al tratar de evaluar la microcirculación, ya sea en forma cuantitativa o cualitativa; la escala ideal debería ser fácil de aplicar y determinar claramente la densidad de los capilares perfundidos sin dar detrimento a la heterogeneidad que pudiese existir.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La introducción de técnicas a realizar al lado del paciente para evaluar la microcirculación abre una ventana para el monitoreo hemodinámico con énfasis en la identificación de la disfunción de la microcirculación y la respuesta al tratamiento, es decir, da la opción a poder evaluar el tratamiento del paciente en estado de choque al determinar los beneficios de las maniobras de reclutamiento de la microcirculación, las cuales se basan en: primero, lograr abrir los vasos ocluidos y mantenerlos abiertos y segundo, evitar la heterogeneidad en el flujo que pueden presentar y así evitar el empeoramiento de la hipoxia tisular.

Se han propuesto diferentes tratamientos para contraatacar la falla en la microcirculación y así optimizar la perfusión

tisular. El agente ideal en este caso será aquel que sea un modulador del endotelio, y pueda vasodilatar o «abrir» las unidades microcirculatorias que se encuentran ocluidas. Este concepto se ha venido investigando desde décadas pasadas en las cuales se hizo énfasis en diferentes fármacos como son los vasopresores (norepinefrina, epinefrina, terlipresina, vasopresina, dopamina), los vasodilatadores (nitroglicerina, prostaciclina) o la aplicación de los efectos de vasodilatadores/inotrópicos (dobutamina, levosimendán). Otros fármacos promisorios son el uso de anticoagulantes como la antitrombina III, vasodilatadores como la pentoxifilina y antioxidantes; sin embargo, ninguno ha sido concluyente en sus beneficios.

CONCLUSIONES

La observación *in vivo* de la microcirculación y la determinación de las diferentes alteraciones presentes durante la enfermedad han permitido establecer un nuevo constructo en la atención del paciente, no sólo del que se encuentra en estado de choque, sino también de aquel que por otras condiciones puede tener complicaciones a nivel de la microcirculación, como es el paciente durante el postquirúrgico; todo lo cual concluye en establecer nuevas metas terapéuticas. Sin embargo, el fármaco específico para poder corregir esta alteración deberá incluir en su acción la modulación de las superficies de las células endoteliales con énfasis en mejorar la disfunción endotelial, punto clave en el tratamiento, y segundo, el permitir una vasodilatación controlada y lograr así modificar en forma benéfica los cambios observados en la microcirculación y sobre todo que permita incrementar la sobrevivencia del paciente.

REFERENCIAS

1. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tacon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of Intensive Care* 2011;1:27-35.
2. Tyagi A, Sethi AK, Girotra G, Mohta M. The microcirculation in sepsis. *Indian J Anaesth* 2009;53:281-293.
3. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101:3765-3777.
4. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005;9:S13-S19.
5. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care* 2007;11:1-9.
6. Vallet B. Bench to bedside review: Endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction. *Critical Care* 2003;7:130-138.
7. Elbers P, Ince C. Bench to bedside review: mechanisms of critical illness— classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical Care* 2006;10:221-229.
8. Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* 2005;9:20-26.
9. Bracco D. Microcirculation: more questions than answers. *Crit Care Med* 2009;37:2470-2471.
10. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger PR, 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;34:2210-2217.
11. Boerma E, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Int Care Med* 2010;36:2004-2018.