

**EARLY DIAGNOSIS AND OPTIMAL MANAGEMENT
OF OBJECTIVE MICROCIRCULATORY DYSFUNCTION
TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGANIC
DYSFUNCTION SYNDROME**

**DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI MANAGEMENTUL OPTIM
AL DISFUNCȚIEI MICROCIRCULATORII OBIECTIVE
ÎN PREVENȚIA DEZVOLTĂRII SINDROMULUI DE DISFUNCȚIE
ORGANICĂ MULTIPLĂ**

1. **GORECKI Gabriel-Petre**, Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină București, România, Spitalul Clinic CF2, Secția de Anestezie și Terapie Intensivă, ORCID: 0000-0002-5340-8929
2. **TOMESCU Dana-Rodica**, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București, România, Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă, ORCID: 0000-0001-9673-5754
3. **COCHIOR Daniel**, Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină București, România, ORCID: 0000-0001-9673-5754

Rezumat: Disfuncția microcirculatorie joacă un rol central în geneza sindromului disfuncție multiple de organe (MODS), fiind o piatră de hotar fiziopatologică a acestuia. Mecanismul producerii MODS este complex și încă este incomplet studiat având destule necunoscute. În prezent este cunoscut faptul că, în ciuda unui tratament adecvat al macrohemodinamicii, există puține corelații între îmbunătățirea hemodinamică sistemică și corectarea anomaliilor microcirculatorii, iar prezența acestor disfuncții este mai frecventă în rândul pacienților care nu supraviețuiesc decât la supraviețuitori. Intervenția terapeutică bazată pe evaluarea și evidențierea disfuncției microcirculației poate ajuta la restabilirea perfuziei splanhnice cu beneficii certe la pacienți selectați. Metoda care evaluează in vivo, în timp util și în mod neinvaziv microvascularizația este videocapilaroscopia.

Deși în trecut, măsurile de resuscitare au fost orientate în cea mai mare parte spre circulația sistemică, viitorul ar putea să vizeze strategiile de restabilire a microcirculației adecvate. Practic, implementarea pe scară largă a tehnicilor de explorare a microcirculației orale, pentru diagnosticul și monitorizarea pacienților critici, candidați la dezvoltarea MODS în secțiile de terapie intensivă este o necesitate absolută. Fiind o tehnică non - invazivă

evaluarea microcirculației poate fi efectuată ori de câte ori este nevoie pentru un diagnostic de certitudine

Cuvinte cheie: microcirculație, videocapilaroscopie, MODS.

Abstract: Microcirculatory dysfunction plays a central role in the genesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), being a pathophysiological milestone of it. The mechanism of producing MODS is complex and still incompletely studied, having enough unknowns. It is now known that, despite adequate treatment of macrohemodynamics, there are few correlations between systemic hemodynamic improvement and correction of microcirculatory abnormalities, and the presence of these dysfunctions is more common among patients who do not survive than in survivors. Therapeutic intervention based on evaluation and demonstration of microcirculation dysfunction may help restore splanchnic perfusion with definite benefit in selected patients. The method that evaluates in vivo, timely and non-invasive microvascularization is videocapillaroscopy.

Although in the past, resuscitation measures were mostly geared towards systemic circulation, the future could be aimed at strategies to restore adequate microcirculation. Basically, the large-scale implementation of oral microcirculation exploration techniques for the diagnosis and monitoring of critical patients, candidates for the development of MODS in intensive care units is an absolute necessity. Being a non-invasive technique, microcirculation evaluation can be performed whenever needed for a diagnosis of certainty.

Keywords: microcirculation, videocapillaroscopy, MODS.

Disfuncția microcirculatorie joacă un rol central în geneza sindromului disfuncție multiple de organe (MODS), fiind o piatră de hotar fiziopatologică a acestuia. Mecanismul producerii MODS este complex și încă este incomplet studiat având destule necunoscute. Este susținut și propus faptul că fiziopatologia MODS este direct asociată cu răspunsul proinflamator excesiv după sepsis, traume, arsuri și hipoperfuzie, ceea ce duce la eliberarea mai multor mediatori imuni în sânge în prima fază, în timp ce evenimentele secundare, cum ar fi infecția bacteriană și intervenția chirurgicală se suprapun acesteia. Cei doi factori principali care cauzează insuficiența multiorganică includ sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), care se caracterizează prin răspunsuri imune generatoare de radicali liberi. Celălalt factor este hipoperfuzia celulară care provoacă hipoxie, care eliberează specii reactive de oxigen și azot. Aceste specii conduc la stres oxidativ intracelular profund, cauzând leziuni mitocondriale.

În prezent este cunoscut faptul că, în ciuda unui tratament adecvat al macrohemodinamicii, există puține corelații între îmbunătățirea hemodinamică

sistemică și corectarea anomaliilor microcirculatorii, iar prezența acestor disfuncții este mai frecventă în rândul pacienților care nu supraviețuiesc decât la supraviețuitori.

Instrumentele de screening în prevenția evoluției spre sindromul de disfuncție organică multiplă sunt concepute pentru a promova identificarea timpurie a acestuia și constau în metode clinice sau informatice. Majoritatea acestora au valori predictive modeste, deși utilizarea unora dintre ele a fost asociată cu îmbunătățiri ale evoluției pacienților. Merită menționate dintre variabile și instrumente clinice sunt utilizate pentru screening: criteriile sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS), semnele vitale, semnele de infecție, scorul rapid de insuficiență secvențială a organelor (quick Sequential Organ Failure Score – qSOFA) sau criteriile de evaluare a insuficienței secvențiale a organelor (Sequential Organ Failure Assessment - SOFA). Informatizarea (machine learning-ul) poate îmbunătăți performanța instrumentelor de screening, și unele studii au evidențiat o sensibilitate și specificitate mai mare pentru preconizarea informatică comparativ cu instrumentele tradiționale de screening (SIRS, SOFA, qSOFA etc.)

În unele cazuri, alterarea microcirculației capilare într-un anumit sector poate reprezenta, de fapt, singura documentare certă a debutului unei boli, iar instituirea unui tratament adecvat prompt se poate cuantifica în reducerea numărului de cazuri de MODS, reducerea numărului de organe afectate în cadrul sindromului (cunoscut fiind faptul că numărul organelor afectate este corectat cu mortalitatea), reducerea mortalității și a morbidității.

Microcirculația este o componentă cheie a sistemului cardiovascular. Este formată din vase sanguine cu un diametru mai mic de 100 μm, adică arteriole, capilare, venule și vase microlimfatice, fiind locul principal de eliberare a oxigenului din sânge în țesuturi. În microvascularizație are loc transportul și schimbul de căldură, gaze respiratorii, nutrienți, reziduuri, apă și hormoni între sânge și țesuturile corpului. Principalele tipuri de celule găsite în sistemul microcirculator sunt celulele endoteliale, care tapetează interiorul vaselor, celulele musculare netede, prezente în principal în arteriole, eritrocite, leucocite și trombocite.

Un alt rol important al microcirculației aportul important la rezistența vasculară periferică, capacitatea vasculară și reglarea tensiunii arteriale, fiind

efectorii responsabili pentru controlul fluxului sanguin de la și către țesuturile și organele corpului.

Atunci când nu este corectată, disfuncția microcirculatorie duce la hipoxie celulară și disfuncție mitocondrială a celulelor parenchimului, care culminează cu disfuncția organelor. Rolul central al microcirculației în furnizarea de oxigen celulelor tisulare determină importanța sa în menținerea funcției organelor, funcționarea microcirculației fiind esențială pentru supraviețuirea și întreținerea celulelor.

Disfuncția microcirculației se caracterizează prin eterogenitatea fluxului sanguin, unele capilare fiind hipoperfuzate, în timp ce altele au flux sanguin normal sau chiar anormal de mare. Unele unități microcirculatorii mai vulnerabile devin hipoxice, determinând deficitul de extracție a oxigenului. Imposibilitatea de a menține funcția microvasculară adecvată duce la hipoxemie sau anoxie tisulară, acumularea de metaboliți și moarte celulară

Macrocirculația este cea care distribuie fluxul sanguin prin organism, iar microcirculația este cea care este responsabilă pentru asigurarea fluxului sanguin regional. Așadar, apare o mare necesitate în prevenția dezvoltării sindromului de disfuncție organică multiplă: evaluarea disfuncției microcirculatorii.

Modificările perfuziei microcirculatorii au fost asociate cu severitatea insuficienței organelor și mortalitatea la pacienții cu șoc septic. Perfuzia tisulară se pare că joacă un rol în dezvoltarea disfuncției organelor, fie datorită modificărilor sistemice, fie regionale.

Intervenția terapeutică bazată pe evaluarea și evidențierea disfuncției microcirculației poate ajuta la restabilirea perfuziei splanhnice cu beneficii certe la pacienți selectați. Astfel, s-a demonstrat ca încărcarea lichidiană a îmbunătățit fluxul sanguin microcirculator atunci când este instituită devreme în timpul sepsisului sau în sala de operație. De asemenea, Dobutamina a îmbunătățit perfuzia microvasculară la unii pacienți. În șocul post by-pass cardiopulmonar, creșterea presiunii de perfuzie prin creșterea presiunii arteriale medii de la 60 la 75 mmHg folosind norepinefrină ar putea crește fluxul sanguin renal și rata de filtrare glomerulară. Transfuzia de globule roșii poate crește fluxul microcirculator și proporția vaselor perfuzate după un șoc hemoragic. În orice caz, există o mare variabilitate între pacienți în ceea ce

privește impactul fluidelor și vasopresoarelor pentru recrutarea microcirculației.

Metoda care evaluează in vivo, în timp util și în mod non - invaziv microvascularizația este videocapilaroscopia. Studiul morfologic al microcirculației este de o importanță fundamentală, în principal deoarece patul microvascular este direct implicat în etiopatogenia sindromului de disfuncție organică multiplă. În consecință se poate spune că microcirculația este primul sistem depășit în unei boli către MODS.

Dezvoltarea tehnicilor și a dispozitivelor dedicate videomicroscopiei fac posibilă cunoașterea și cuantificarea modificărilor microcirculatorii. Analiza modificărilor fluxului sanguin microvascular oferă o perspectivă a procesului patologic la nivel microscopic..

Prin definiție, orice dispozitiv care permite vizualizarea microcirculației poate evalua patul microvascular la locul în care este utilizat. Cu toate acestea, unele zone sunt mai relevante decât altele, ceea ce se reflectă în relația dintre modificările microcirculatorii și prognostic

Fiabilitatea device-ului utilizat și implicit calitatea digitală a imaginii este indispensabilă analizei parametrilor fundamentali ai microcirculației care pot fi clasificați ca morfologici (statici) și se împart în date non- parametrice și date parametrice, și dinamici, precum și pentru calcularea densității capilarelor pe mm² de mucoasă examinată.

Datele non-parametrice includ:

- vizibilitatea anselor capilare: focalizare simplă (în primele 30 de secunde de la începerea examinării), focalizare medie (în intervalul 30-120 secunde), focalizare dificilă (durează mai mult de 2 minute sau focalizare imposibilă);
- orientarea capilarelor în raport cu suprafața mucoasei: anse capilare care sunt orientate paralel cu suprafața mucoasei, anse capilare care sunt orientate perpendicular la suprafața mucoasei sau anse capilare în ambele orientări, paralelă și perpendiculară;
- prezența sau absența microhemoragiilor;
- caracteristici ale ansei capilare pe imaginea surprinsă: absentă (indescriptibilă) sau prezentă (descriptibilă).

Date parametrice cuprind:

- numărul anselor capilare vizibile pe milimetrul pătrat sau densitatea capilară;
- diametrul (calibrul) ansei capilare;
- tortuozitatea sau numărul de bucle ale ansei capilare;
- index de vâscozitate (sludge) – intensitatea fondului (grade de transparentă sau opacitate) capilară.

În cazul tuturor datelor parametrice valoarea obținută reprezintă media a două examinări succesive ale aceleiași arii de mucoasă

Parametrii dinamici urmăriți sunt:

- procentul de capilare perfuzate pe mm^2 ;
- calculul procentului de capilare pe marje de viteză din zona de interes, reprezentând informații privind starea șunturilor arterio-venoase (marcate cu mai mult sau mai puțin de 50%).
- viteza, calculată interactiv pe câte un capilar. Există mai multe metode disponibile pentru a calcula această valoare la nivel capilar: puncte în mișcare (flying spot), cadru cu cadru (frame to frame) și corelarea fotometrică (photometric correlation). Toate sunt tehnici de măsurare bazate pe imagini și depind foarte mult de calitatea imaginii capturate (rezoluție, contrast).

Informațiile obținute prin examinarea videocapilaroscopică împreună cu măsurile terapeutice prompte de îmbunătățire a microcirculației din teritoriul splanhnic de la primele semne ale disfuncției, ar putea reprezenta o nouă metodă de resuscitare a pacienților candidați pentru dezvoltarea ulterioară a MODS, știut fiind faptul că îmbunătățirea rapidă, de la primele semne, a microcirculației crește spectaculos rata de supraviețuire, reduce morbiditatea și durata de spitalizare.

În concluzie realizarea unei hărți a microcirculației orale pe baza investigației videocapilaroscopice la pacienții candidați pentru dezvoltarea sindromului de disfuncție multiplă de organ este un obiectiv de cercetare care merită tratat cu toată atenția. Selectarea pacienților potriviți pentru tratamentele optime, țintite, într-o strategie personalizată, vizând corecția disfuncției microcirculatorii va fi obligatorie.

Deși în trecut, măsurile de resuscitare au fost orientate în cea mai mare parte spre circulația sistemică, viitorul ar putea să vizeze strategiile de restabilire a

microcirculației adecvate. Practic, implementarea pe scară largă a tehnicilor de explorare a microcirculației orale, pentru diagnosticul și monitorizarea pacienților critici, candidați la dezvoltarea MODS în secțiile de terapie intensivă este o necesitate absolută. Fiind o tehnică non-invazivă evaluarea microcirculației poate fi efectuată ori de câte ori este nevoie pentru un diagnostic de certitudine.

Bibliografie:

1. NOITZ M, STEINKELLNER C, WILLINGSHOFER MP, SZASZ J, DÜNSER M. [The role of the microcirculation in the pathogenesis of organ dysfunction]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946). 2022 Jan;147(1-02):17-25. 10.1055/a-1226-9091. PMID: 349631702
2. DE BACKER, DANIEL; RICOTTILLI, FRANCESCO; OSPINA-TASCÓN, GUSTAVO A. Septic shock: a microcirculation disease. *Current Opinion in Anaesthesiology* 34(2):p 85-91, April 2021. | 10.1097/ACO.0000000000000957
3. LEGRAND, M., DE BACKER, D., DÉPRET, F. *et al.* Recruiting the microcirculation in septic shock. *Ann. Intensive Care* **9**, 102 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0577-9>
4. MERDJI, H., LEVY, B., JUNG, C. *et al.* Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock. *Ann. Intensive Care* **13**, 38 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01130-z>
5. CUSACK, R.; O'NEILL, S.; MARTIN-LOECHES, I. Effects of Fluids on the Sublingual Microcirculation in Sepsis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 7277. <https://doi.org/10.3390/jcm11247277>
6. DAMIANI E, CARSETTI A, CASAROTTA E, DOMIZI R, SCORCELLA C, DONATI A, ADRARIO E. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: the next frontier? *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 5;10:1212321. 10.3389/fmed.2023.1212321
7. JACQUET-LAGRÈZE, M., MAGNIN, M., ALLAOUCHICHE, B. *et al.* Is handheld video microscopy really the future of microcirculation monitoring?. *Crit Care* **27**, 352 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04642-z>