

Tiempo de rellene capilar: La piel como un marcador de enfermedad y objetivo de reanimación en pacientes en shock séptico

Capillary refill time: The skin as a marker of disease and a target of resuscitation in patients in septic shock

Roberto Contreras¹, Cecilia González¹, Eduardo Kattan¹, Guillermo Bugeño¹, Glenn Hernández¹.

1. Departamento de Medicina Intensiva, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia: roberto.contreras.a@gmail.com

Resumen: Durante el shock séptico existe un estado de hipoperfusión progresiva, con cambios en la integridad del endotelio, alteración de la microcirculación y función mitocondrial, lo que lleva a la disfunción de múltiples órganos. La piel es una ventana a la perfusión tisular, pues se altera rápidamente en el shock séptico. La evaluación del tiempo de rellene capilar (CRT) es una técnica útil y simple al lado de la cama del enfermo, que permite identificar el estado de la perfusión tisular, y su uso en shock séptico parece ser seguro y efectivo para guiar la reanimación. El objetivo del presente artículo es revisar algunos de los determinantes fisiológicos del CRT, y cómo debemos aplicarlo en la práctica clínica. Palabras clave: Hipoperfusión tisular; Shock séptico; Tiempo de rellene capilar.

Abstract: During septic shock there is a state of progressive hypoperfusion, with changes in the integrity of the endothelium, alteration of the microcirculation and mitochondrial function, which leads to the dysfunction of multiple organs. The skin is a window to tissue perfusion, as it is rapidly altered in septic shock. The evaluation of the capillary refill time (CRT) is a useful and simple technique at the patient's bedside, which allows identifying the state of tissue perfusion, and its use in septic shock seems to be safe and effective to guide resuscitation. The objective of this article is to review some of the physiological determinants of CRT, and how we should apply it in clinical practice.

Keywords: Capillary refill time; Septic shock; Tissue hypoperfusion.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Introducción

El shock séptico es un problema importante de salud pública, con alta mortalidad, altos costos económicos, e impacto en la calidad de vida de los sobrevivientes¹. Desde una mirada fisiopatológica, la hipoperfusión progresiva determina cambios en la integridad del endotelio, altera la microcirculación y la función mitocondrial, llevando a una disfunción orgánica múltiple. En este sentido, la piel es una ventana a la perfusión tisular que rápidamente se altera en el shock séptico^{2,3}.

Beecher et al., fueron los primeros en consignar la evaluación de la piel como un parámetro para graduar el nivel de shock de los pacientes admitidos en el contexto de trauma militar⁴. Desde esa fecha, se ha usado en clínica como un elemento clave a la hora de evaluar pacientes críticos, acuñándose descripciones como “piel moteada” o “piel pálida, sudorosa y fría”, hasta la actual evaluación de la cinética del cambio de coloración de la piel al comprimir el pulpejo de los dedos, a saber, el tiempo de relleno capilar (CRT).

Brunauer et al., demostraron en una cohorte de pacientes en shock séptico inicial, una correlación entre la hipoperfusión de distintos órganos vitales con cambios perfusionales de la piel, a saber, mottling score y CRT⁵. El estudio ANDROMEDA-SHOCK demostró que la medición de CRT puede ser un excelente objetivo de reanimación, reduciendo la toxicidad de las intervenciones y dando un nuevo perfil de seguridad al manejo de esta grave condición⁶.

El objetivo del presente artículo es revisar algunos de los determinantes fisiológicos del CRT, y cómo debemos aplicarlo en la práctica clínica.

Determinantes fisiológicos del CRT en shock séptico

Independiente del origen del shock sép-

tico, la vía común de daño está basada en una respuesta inmune desregulada para controlar la infección. Múltiples vías de señalización celular, llevan a una serie de cambios celulares, con estrés energético, injuria endotelial, activación de la coagulación, aumento de la permeabilidad capilar, hipovolemia relativa, y finalmente hipoperfusión tisular, sello fisiopatológico clave de esta enfermedad⁷.

Vallet et al., demostraron que un adecuado funcionamiento de la microcirculación era esencial para asegurar una óptima entrega de oxígeno a los tejidos y así evitar la disfunción de órganos⁸. El endotelio y la producción de óxido nítrico tiene un rol gravitante en las alteraciones de la microcirculación que llevan a una pérdida o bien una disminución significativa de la reactividad vascular. Es por esto que muchos autores consideran la disfunción endotelial como “el motor” de la sepsis⁹, dado que esta formaría parte del eje fisiopatológico pivotal, y explicaría la disociación que se genera entre variables macrohemodinámicas (presión arterial) y capacidad microcirculatoria de asegurar el consumo de oxígeno celular¹⁰. Todo esto permite entender lo infructuoso que puede ser optimizar la macrocirculación en un estado de bloqueo microcirculatorio y/o mitocondrial^{11,12}.

Se han estudiado distintos métodos menos invasivos para acceder a la microcirculación, tales como la microscopía capilar de campo oscuro a nivel de base de lengua (sidestream dark field o SDF)¹³, y el análisis de la piel mediante laser doppler y la espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS)^{14,15}. Sin embargo, todas estas técnicas se mantienen en el campo de la investigación, y en el caso específico de la piel, aún no sabemos si los cambios clínicos de ésta durante el shock séptico son homologables a lo evaluado mediante estos dispositivos (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las técnicas para evaluar el estado microcirculatorio en shock séptico.

Dispositivo	Característica de la técnica	Variables a medir	Ventajas	Desventajas
SDF: Iluminación lateral de campo oscuro	Diodos emiten luz estroboscópica (530 nm) sobre campo oscuro, la cual es absorbida por la Hb de los eritrocitos. Visualiza eritrocitos fluyendo en la microcirculación. Software integrado realiza mediciones correspondientes.	DCF: número de vasos analizados en una cuadrícula. Flujo: Ausente (min 20 seg), presente o intermitente ($\geq 50\%$ tiempo sin flujo) MFI/Het MFI: caracterización flujo microvascular	Medición bedside Descripción objetiva de alteraciones de microcirculación Buena correlación con disfunción de órganos y morbi-mortalidad	Requiere limitar el movimiento (sedación del paciente) Remoción de saliva y secreciones Aplicación de presión adecuada (no en exceso) Uso de contraste de luz óptimo
NIRS: Espectroscopía cercana al infrarrojo	Mide la atenuación de la luz (680 a 800 nm) enviada y reflejada en un área de tejido de 25 mm profundidad, con presencia de cromóforos (oxiHb y desoxiHb). La señal reflejada deriva de la Hb presente en vasos de $<$ de 1 mm (principalmente sangre venosa), entregando % de saturación de O ₂ .	StO ₂ en eminencia tenar Cambios de StO ₂ ante maniobra de oclusión vascular	Medición bedside Pendiente de reoxigenación (ReO ₂) se asocia a morbi mortalidad Técnica no invasiva	Superposición de valores de StO ₂ basales entre sanos y sépticos No mide directamente flujo sanguíneo microcirculatorio
Laser Doppler	Dispositivo emite una señal laser (780 nm) a una profundidad entre 0.5 y 1 mm en zona de tejido cutáneo. La luz reflejada se correlaciona con nivel de oxigenación de la Hb, su variación en un tiempo determinado es proporcional a la velocidad de los GR (flujo local)	APU: Flujo sanguíneo Cambios de flujo con maniobra de oclusión vascular Cambios de flujo con aplicación de calor directa (44°C)	Respuesta de flujo a oclusión vascular (toniquete) o calor (44°C) traduce reactividad microcirculatoria Respuesta adecuada (aumento de flujo ante estímulo), se asocia a mejores desenlaces clínicos	Requiere inmovilización, alto riesgo de artefacto, resultando en mediciones imprecisas Falta de estandarización

SDF: Sidestream dark field; NIRS: Near infrared spectroscopy; Hb: hemoglobina; DCF: densidad capilar funcional; MFI: Índice de flujo microvascular; Het MFI: Índice heterogeneidad flujo; StO₂: Saturación tisular oxígeno; APU: unidad arbitraria de perfusión.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La microcirculación de la piel tiene una compleja red de sensores y efectores, los cuales una parte corresponde al control neural (control simpático y arcos reflejos axonales)¹⁶, y otra a una regulación local en donde la producción de óxido nítrico (NO) desde las células endoteliales, así como otros mediadores no bien dilucidados, son claves tanto en la vasodilatación como también en la vasoconstricción¹⁷. En este contexto, varios autores comprobaron que una forma de evaluar la indemnidad de este sistema, es mediante una prueba de oclusión vascular, la cual, mediante un sistema de torniquete, se genera una isquemia transitoria de la extremidad (flujo 0), a través de la cual se ha demostrado que el estímulo hipóxico provocado, así como el efecto mecánico del aumento de flujo (fase de apertura) favorece la liberación de sustancias vasoactivas, generando una vasodilatación secundaria. Esto mismo se evidenciaría con un estímulo termal^{18,19,20}. En modelos experimentales de bloqueo del sistema NO sintetasa, o de disfunción endotelial, esta respuesta se altera de forma significativa^{21,22}. En modelos humanos de endotoxemia^{21,23}, o en pacientes con sepsis y shock séptico, se ha comprobado una alteración de la reactividad microvascular, medida tanto por laser Doppler como por NIRS, lo cual además, se ha asociado con peores resultados clínicos^{24,25}. Lamentablemente, estos cambios no se han estudiados si se correlacionan con los cambios dinámicos del CRT, quedando por ahora en el campo de la investigación.

En un modelo experimental exploratorio (datos preeliminares del proyecto de investigación AUSTRALIS, NCT04693923), de pacientes con shock séptico sometidos a una reanimación protocolizada, hemos comprobado una significativa correlación entre las alteraciones del CRT y el flujo microcirculatorio de la piel medido por laser Doppler. Junto con esto, también hemos objetivado una correlación entre un CRT alterado, y alteraciones en la reactividad microvascular, tanto por test de oclusión vascular como por provocación de calor, ambas

por laser Doppler. Finalmente, evidenciamos una correlación entre un test de reactividad microvascular alterado por NIRS al inicio de la reanimación, con la no mejoría del CRT a las 24 horas. Estos resultados son promisorios, validando por un lado la técnica de la medición del CRT como un sensor objetivo de flujo tisular y, por otro lado, abriendo nuevas opciones de investigación en el área de fenotipos en shock séptico, dada la posibilidad hipotética de detectar precozmente aquel subgrupo de pacientes que, pese a el mismo nivel de gravedad, y protocolo de reanimación, no reperfundirán.

Estos datos iniciales nos permiten postular un modelo teórico sobre el comportamiento del CRT respecto a sus determinantes, con múltiples aferencias que nutren su respuesta (Ley del todo o nada), destacando la participación del sistema simpático en ella, así como probablemente también el estado microcirculatorio, con todas las alteraciones celulares asociadas. Tal como un sistema a presión, una vez que la sumatoria de sus afluentes supera un umbral, se activa, y a la inversa, cuando se desactiva la amenaza, cayendo bajo dicho umbral, se apaga, incluso, aunque persistan alteraciones en cada uno de sus componentes. Esta hipótesis debe comprobarse en estudios futuros.

Uso del CRT en la práctica clínica

La medición del CRT tiene distintos roles en clínica. Por una parte, es un marcador de hipoperfusión tisular en pacientes con shock séptico, por otro lado, pudiese ser un monitor dinámico y simple que permitiría a través de una intervención (ej. carga rápida de fluidos o elevación pasiva de extremidades inferiores) evaluar coherencia hemodinámica²⁶ (investigación en curso, NCT04693923) y finalmente es un objetivo de reanimación (Figura 1). Su medición no está exenta de limitaciones, sin embargo, la protocolización de la técnica busca disminuir las dudas en torno a su uso, y como hemos visto en párrafos anteriores, tiene sustento fisiológico.

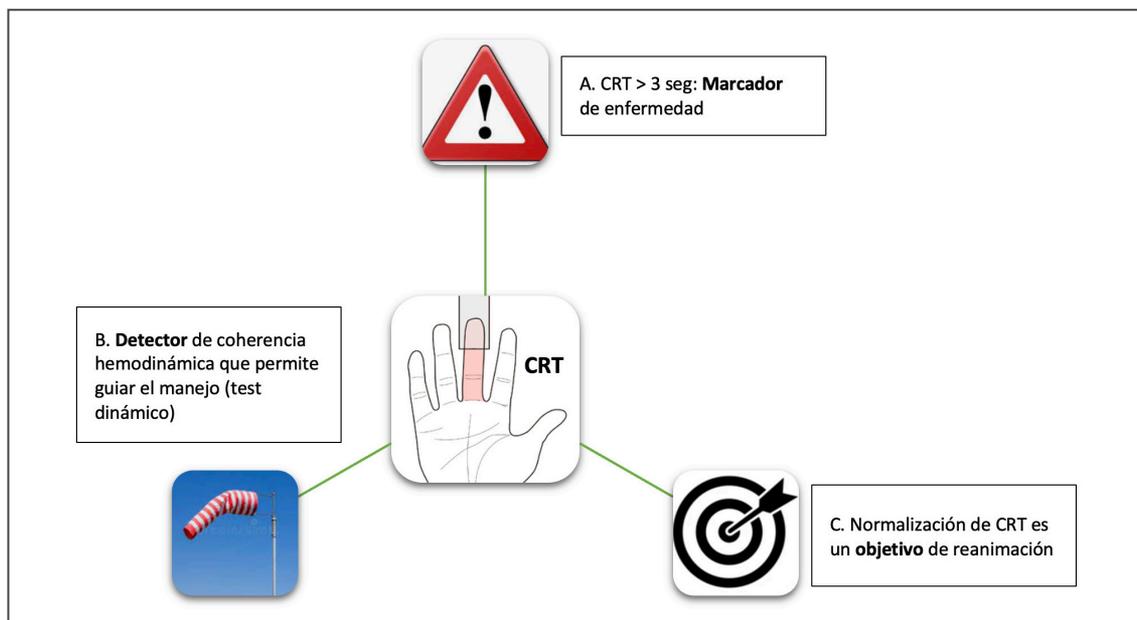


Figura 1: Diagrama conceptual de la utilidad del tiempo de relleno capilar (CRT) en shock séptico. A. CRT como marcador de enfermedad: CRT alterado en paciente séptico se asocia a mayor carga de enfermedad y mayor gravedad, y está asociado a desenlaces clínicos adversos. B. CRT como detector de coherencia hemodinámica: al ser utilizado como un monitor de la microcirculación permitiría detectar el acoplamiento del sistema macrohemodinámico y microcirculatorio (concepto de coherencia hemodinámica) frente a una intervención (carga rápida de fluidos o elevación pasiva de extremidades inferiores, test vasopresor o test inodilatador). C. CRT como un objetivo de reanimación: su normalización se asocia a menor morbilidad y mortalidad.

Definición de CRT

Schriger et al. en 1988, establecieron un límite de normalidad del CRT: 1,9 segundos en pacientes pediátricos y adultos varones, 2,9 seg en mujeres adultas, y 4,5 seg en ancianos²⁷. Posteriormente Lima et al. en 2009, establecieron como límite de normalidad 4,5 segundos en etapa post resucitación, destacando su alteración

en aquellos pacientes con peor perfusión tisular y mayor disfunción orgánica²⁸. Ait-Outfella, en 2014, describe una media de 2,3 segundos en pacientes sin alteración de la microcirculación²⁹. Finalmente, el estudio ANDROMEDA-SHOCK establece un límite de CRT normal de 3 segundos, lo cual se ha incorporado en un lenguaje común dentro del manejo del shock séptico (Tabla 2).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 2. Resumen de estudios que integran la evaluación del tiempo de rellene capilar en shock.

Año	Estudio	Autores	N	Conclusiones
1947	The management of traumatic shock	Beecher et al. ⁴	186	Se describe rellene capilar cualitativamente, existiendo asociación entre rellene capilar enlentecido en grupo de shock de mayor severidad
1980	Assesment of injury severity: The Triage Index	Champion et al. ²⁹	161	En Triage de pacientes con trauma, el rellene capilar prolongado es uno de los signos vitales cuya alteraciones se asocia a severidad
1988	Defining normal capillary Refill: variation with age, sex and temperature	Schriger et al. ²⁶	304	Se define que límite de normalidad de CRT es 1,9 seg en niños y adultos jóvenes, 2,9 seg en mujeres y 4,5 seg en adultos mayores A menor temperatura se prolonga el CRT
2009	The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients	Lima et al. ²⁷	50	CRT prolongado luego de 24 hrs de estabilidad hemodinámica, refleja severidad de disfunción orgánica e hiperlactatemia
2014	Capillary refill time exploration during septic shock	Ait-Oufella et al. ²⁸	59	La alteración del CRT luego de reanimación inicial, es predictor de mortalidad a 14 días
2019	ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial	Hernández et al. ⁶	212	Reanimación guiada por CRT comparada con lactato en pacientes con shock séptico, disminuye disfunción orgánica a las 72 hrs y mortalidad a 28 días de egreso hospitalario

CRT: capillary refill time.

¿Cómo se mide en la práctica clínica el CRT?

Nuestro principal objetivo en el manejo del shock séptico es lograr la reperfusión de los diferentes órganos del cuerpo, y el CRT es nuestro parámetro más asequible y sensible para monitorizar este proceso. Luego de la reanimación inicial, incluyendo el manejo activo del foco infeccioso (cirugía, drenaje e inicio de antimicrobianos), debemos evaluar la perfusión tisular de manera frecuente. Se recomienda medir CRT de forma horaria al menos durante las primeras 8 horas de reanimación, además

de 5 min luego de cargas de fluidos³⁰ y 30 min después de cambio de vasoactivos/inodiladores. Para efectos prácticos, se mide en el pulpejo de los dedos de la mano que no tiene línea arterial (idealmente índice o medio), con un porta objetos, aplicando una presión de tal intensidad que permita el blanqueamiento de dicho pulpejo, sosteniendo dicha presión por 10 segundos. Luego al liberar la compresión, y usando un cronómetro, se evaluará la recuperación del color, medido en segundos. El objetivo del manejo es lograr una normalización del CRT, es decir, menor o igual a 3 seg (Figura 2).

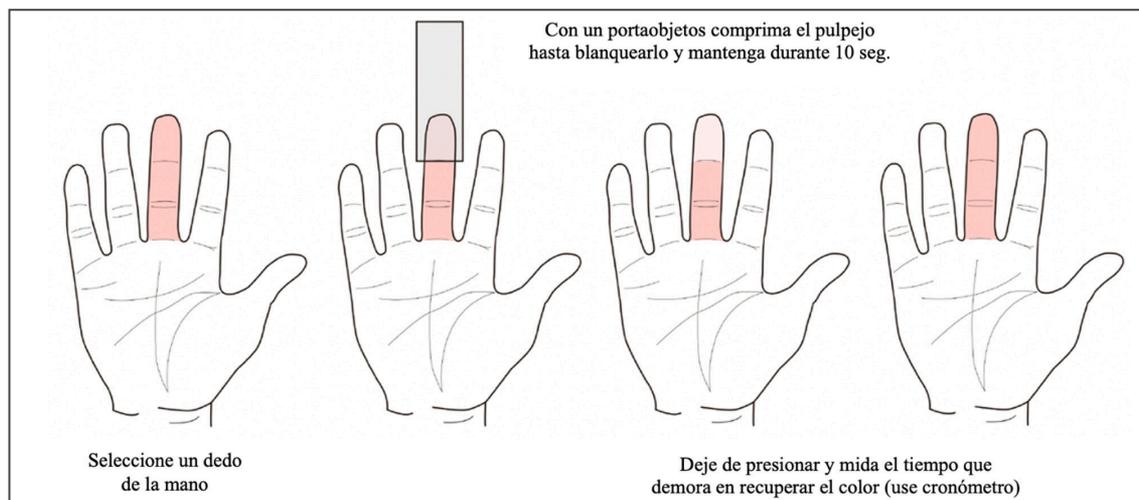


Figura 2: Realización del CRT con un portaobjetos.

CRT como marcador de enfermedad

Desde las primeras referencias sobre estados de shock, se ha mencionado a la evaluación de la piel como un marcador de gravedad⁴. En heridos de guerra y luego en relación a infecciones graves, la piel da las primeras señales de una situación de estrés fisiológico y se asocia con peores resultados clínicos³¹. Schumer en 1984 menciona a la piel como elemento clínico relevante a la hora de evaluar un paciente en shock séptico dado que evidenciaría hipoperfusión generalizada y se asociaría con niveles elevados de lactato³². En esta misma línea, años más tardes, Kaplan et al. (2001), objetivaron una concordancia entre piel fría y mayores niveles de lactato, con bajos índices cardíacos³³.

Lima et al. (2009), demostraron en una cohorte de 50 pacientes (21 con shock séptico), una correlación entre alteración de la perfusión periférica definida por un CRT >4,5 seg, y mayores disfunciones de órganos (SOFA) e hiperlactatemia²⁸. Ait Outfella et al, comprobaron resultados similares, en donde las livideces y el

enlentecimiento del CRT, se asociaban a mayor mortalidad^{29,34}. Lara et al. (2017), demostraron como la no normalización del CRT post carga de fluidos, se asocia a peores pronósticos³⁵.

Por tanto, el CRT es un marcador de enfermedad, siendo una alarma bastante sensible y un elemento pronóstico a la hora de definir inicio e intensidad de las terapias.

CRT como objetivo de reanimación

Las primeras recomendaciones sobre manejo de sepsis y shock séptico se basaban en parámetros macrohemodinámicos estáticos, y bioquímicos, como el lactato³⁶. Sin embargo, dado que, desde el punto de vista fisiológico, esta entidad clínica constituye una crisis de perfusión, no hay una buena concordancia de respuesta a la reanimación usando estos parámetros, o si la hay, la cinética de cambio es muy impredecible o tardía. En cambio, la piel responde de forma más rápida a la reanimación, en comparación a otros marcadores, y es así cómo en una cohorte de sobrevivientes de shock séptico, el CRT fue el primer pará-

ARTÍCULO DE REVISIÓN

metro en normalizarse a las 2 horas, mientras a las 24 horas, solo un 52% de los pacientes normalizó lactato³⁷.

El estudio ANDROMEDA-SHOCK, comprobó la efectividad de una reanimación basada en CRT. A través de un protocolo de manejo basado en pasos secuenciales, con evaluaciones periódicas del estado de precarga, cargas regladas de fluidos, e intervenciones asociadas con vasoactivos y/o inodilatadores, demostró que el manejo guiado por CRT se asocia a menor mortalidad (34,9% vs 43,4%, $p=0.06$), menor disfunciones de órganos y menor intensidad de los tratamientos.

Limitaciones del CRT en la clínica

El uso del CRT no está exento de limitaciones, la variabilidad inter observador ha sido el principal problema, lo cual quitaría precisión a sus resultados³⁸. Sin embargo, Van Genderen et al., demostraron como la concordancia intra e interobservador mejora en centros con experiencia³⁹. Outfella et al. (2014), también demostraron que la técnica una vez estandarizada es reproducible y en algunos casos puede tener mejor rendimiento incluso en la rodilla²⁹.

El nivel de drogas vasoactivas e hiperadrenérgica de los pacientes sometidos a evaluación no alteran las mediciones. La temperatura ha sido tema de debate, pues el CRT puede disminuir en alrededor de 1,2% por cada °C de aumento de la temperatura ambiente. Sin embargo, en todos estos escenarios, salvo hipotermia moderada a severa, el CRT sigue siendo un parámetro seguro y reproducible²⁷.

No existen estudios focalizados en pacientes de raza afroamericana y/o con enfermedad arterial oclusiva severa, en quienes pudiese haber limitaciones importantes en la técnica⁴⁰. En caso de alteraciones vasculares severas evidentes a nivel acral (ej. Raynaud severo), la rodilla es un área equivalente para evaluar el CRT.

Por último, si bien existen estudios que muestran correlación entre hipoperfusión regional y

los cambios dinámicos de la piel, parece ser un área que merece aún mayor investigación, sobre todo lo relacionado con la perfusión esplácnica y CRT. El estudio AUSTRALIS ya mencionado probablemente entregará mayor información al respecto.

Conclusiones

El CRT es una técnica validada, rápida, confiable y segura para evaluar la perfusión tisular en pacientes críticos. Simple en su implementación, no requiere dispositivos sofisticados y responde rápidamente a las intervenciones de resucitación. Tiene sustento fisiológico, y es una ventana a los cambios de flujo microcirculatorio. Dado que en el shock séptico la crisis de perfusión es un elemento fisiopatológico pivotal, el CRT nos permite evaluar su gravedad y monitorear su cinética en el tiempo.

Como integrador de múltiples señales biológicas, es un sistema de alerta temprana y sensible frente a una amenaza potencialmente letal, que se activa según la suma e intensidad de las señales, y se apaga en el mismo sentido (Ley del todo o nada).

A la luz de los determinantes fisiológicos del CRT, y su validez como monitor tanto para detectar la enfermedad como para evaluar la respuesta a las intervenciones, pudiese ser incorporado en futuras actualizaciones en la definición de shock séptico.

Finalmente, el CRT es simple de integrar en un protocolo de reanimación, permitiendo así un abordaje más fisiológico de la enfermedad, reduciendo el exceso de co-intervenciones e impactando positivamente en la mortalidad. Sin duda, su implementación en una estrategia de manejo de shock séptico por sí sola no reducirá morbi mortalidad, pero si probablemente tendrá impacto su correcta aplicación en protocolos de manejo especializados en donde exista reconocimiento precoz, uso adecuado de antimicrobianos, óptimo control del foco, y se evite la toxicidad por reanimación. El estudio ANDROMEDA-SHOCK-2, que actualmente

se encuentra en curso, entregará importantes luces al respecto.

Referencias

1. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46(8):1552-1562. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>
2. De Backer D, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014; 5(1): 73-79.
3. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol.* 2016; 120(2): 226-235.
4. Beecher HK, Simeone FK BC. The internal state of the severely wounded man on entry to the most forward hospital. *Surgery.* 1947 Oct; 22(4): 672-711.
5. Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Bakker J, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. *J Crit Care.* 2016; 35: 105-109.
6. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2019; 321(7): 654-664.
7. McConnell KW, Coopersmith CM. Pathophysiology of septic shock: From bench to bedside. *Presse Med.* 2016 Apr; 45(4 Pt 2): e93-e98.
8. Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med.* 1998; 24(1): 3-11.
9. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005; 9(Suppl 4): S13-S19.
10. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016; 45(3): 259-270.
11. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. *Crit Care.* 2009; 13(3): 1-8.
12. Hernández G, Castro R, Bakker J. Capillary refill time: The missing link between macrocirculation and microcirculation in septic shock? *J Thorac Dis.* 2020; 12(3): 1127-1129.
13. Sherman H, Klausner S, Cook WA. Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology.* 1971;(22): 295-303.
14. 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(1): 98-104.
15. Wright CI, Kroner CI, Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2006; 54(1): 1-25.
16. Hodges GJ, Johnson JM. Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009; 34(5): 829-839.
17. Barcroft H, Edholm OG. The effect of temperature on blood flow and deep temperature in the human forearm. *J Physiol.* 1943 Jun; 102(1): 5-20.
18. Kellogg DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol.* 2006; 100(5): 1709-1718.
19. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: How it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(5): 603-612. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/78.5.603>
20. Koller A, Kaley G. Endothelium regulates skeletal muscle microcirculation by a blood flow velocity-sensing mechanism. *Am J Physiol-Hear Circ Physiol.* 1990; 258(3 27-3): H916-H920.
21. Engelberger RP, Pittet YK, Henry H, Delodder F, Hayoz D, Chioléro RL, et al. Acute endotoxemia inhibits microvascular nitric oxide-dependent vasodilation in humans. *Shock.* 2011; 35(1): 28-34.
22. Miilsch A, Busse R. NG-nitro-L-arginine (N5-[imino(nitroamino)methyl]-L-ornithine) impairs endothelium-dependent dilations by inhibiting cytosolic nitric oxide synthesis from L-arginine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1990; 341(1-2): 143-147.
23. Draisma A, Bemelmans R, Van Der Hoeven JG, Spronk P, Pickkers P. Microcirculation and vascular reactivity during endotoxemia and endotoxin tolerance in humans. *Shock.* 2009; 31(6): 581-585.
24. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO2 in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33(9): 1549-1556.
25. Mongkolpun W, Orbegozo D, Cordeiro CPR, Franco CJCS, Vincent JL, Creteur J. Alterations in skin blood flow at the fingertip are related to mortality in patients with circulatory shock. *Crit Care Med.* 2020; 17: 443-450.
26. Kattan E, Castro R, Vera M, Hernández G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med.* 2020; 8(12): 789-789.
27. Schrager DL, Baraff L. Defining normal capillary refill: Variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med.* 1988 Sep; 17(9): 932-935.
28. Lima A, Jansen TC, Van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009; 37(3): 934-938.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

29. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40(7): 958-964.
30. Aya HD, Ster IC, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Pharmacodynamic analysis of a fluid challenge. *Crit Care Med.* 2016; 44(5):880-891.
31. Ebert R V, Stead EA. Circulatory failure in acute infections. *J Clin Invest.* 1941 Nov; 20(6): 671-679.
32. Schumer W. Pathophysiology and treatment of septic shock. *Am J Emerg Med.* 1984 Jan; 2(1): 74-77.
33. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2001; 50(4): 620-628.
34. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care.* 2013; 3(1): 1-6.
35. Lara B, Enberg L, Ortega M, Leon P, Kripper C, Aguilera P, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One.* 2017; 12(11): 1-9.
36. Rivers Emanuel, Nguyen Bryant HS. Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. 2022; 345(19): 1368-1377.
37. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovegno M, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care [Internet].* 2012; 27(3): 283-288. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.024>
38. Alsmá J, van Saase JLCM, Nanayakkara PWB, Schouten WEMI, Baten A, Bauer MP, et al. The Power of Flash Mob Research: Conducting a Nationwide Observational Clinical Study on Capillary Refill Time in a Single Day. *Chest.* 2017 May; 151(5): 1106-1113.
39. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJP, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: A prospective observational study in adults. *Crit Care.* 2014; 18(3): 1-13.
40. Anderson B, Kelly A-M, Kerr D, Clooney M, Jolley D. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med.* 2008 Jan; 26(1): 62-65.