

CAPÍTULO 2

RESPUESTA SISTEMICA

Pérez Ramírez J., Oleas Quezada J., Chavarrea Orellana M., Cabrera Quezada E.
DOI: 10.55204/pmea.13.c63

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez 0000-0002-3685-1590

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador
eugenioperezr@hotmail.com

Jhoselyn Dayana Oleas Quezada 0000-0001-7814-1696

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador

María del Cisne Chavarrea Orellana 0000-0001-7399-8121

Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Campus Azogues

Emilia Paola Cabrera Quezada 0000-0002-7779-9901

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador

Resumen: Dentro de las diversas reacciones que se producen en el cuerpo humano tenemos la respuesta inflamatoria, donde participan diversos mecanismos de manera cronológica como: sustancias químicas, vasos sanguíneos, plasma, cascada de la coagulación, entre otros con la finalidad de mantener la homeostasis. La participación de la inmunidad juega un papel esencial por un lado la inmunidad innata como primera respuesta, posteriormente la inmunidad adaptativa, que no solo se activan en procesos patológicos comunes sino también en enfermedades autoinmunes, cáncer, y enfermedades degenerativas. Cabe recalcar que la inflamación puede ser aguda y crónica, donde intervienen factores desencadenantes como: virus, bacterias, hongos, necrosis, cuerpos extraños, entre otras, cumpliendo un riguroso proceso en cuanto a la fisiopatología.

Palabras clave: Inflamación, respuesta inflamatoria, inmunidad, coagulación, célula.

Abstract: Within the various reactions that occur in the human body we have the inflammatory response, where various mechanisms participate in a chronological manner such as: chemical substances, blood vessels, plasma, coagulation cascade, among others in order to maintain homeostasis. . The participation of immunity plays an essential role, on the one hand, innate immunity as a first response, later adaptive immunity, which is not only activated in common pathological processes but also in autoimmune diseases, cancer, and degenerative diseases. It should be emphasized that inflammation can be acute and chronic, involving triggering factors such as: viruses, bacteria, fungi, necrosis, foreign bodies, among others, fulfilling a rigorous process in terms of pathophysiology.

Keywords: Inflammation, inflammatory response, immunity, coagulation, cell.

1 INTRODUCCIÓN

Varias patologías tienen como base la respuesta inflamatoria, donde influyen la elevación del consumo de oxígeno, el aumento de las citoquinas, la cascada de la coagulación y mediadores vasoactivos, convirtiéndose así en un proceso catalogado como homeostático. (1)

El sistema inmune brinda una respuesta inicial que incluyen vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, e infiltración celular. La respuesta inmune innata está compuesta por macrófagos, células dendríticas, células “natural killer” y neutrófilos, reactantes de fase aguda, y mediadores de inflamación; posterior se activará la respuesta adquirida. (2)

Se incluye además el papel del óxido nítrico y las prostaglandinas que clínicamente se expresan con rubicundez y aumento de calor. (3)

Dentro de los cambios ante la exposición frente a agentes infecciosos o endotoxinas se encuentran alteraciones en las lipoproteínas dentro de la circulación. (4)

Estas afecciones pueden ser infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes, exposición a tóxicos, citamos algunas como: la aterosclerosis, cáncer, envejecimiento, obesidad, enfermedades degenerativas y metabólicas. (3)

1.1 Aspectos generales: inflamación aguda

A través del tiempo el término inflamación se ha ido creando en base a varios hallazgos, por ejemplo, el primero denota de un médico y escritor romano, Celsus, quien definió a la inflamación como la presencia de cuatro puntos básicos: dolor, calor, rubor y tumor (5), posteriormente Virchow sumó un quinto punto, impotencia funcional (6), sin embargo no es hasta 1768 que Hunter define a la inflamación como una respuesta del huésped al daño, más que una enfermedad (5). La respuesta inflamatoria aguda se compone de una serie de sucesos que se llevan a cabo de manera cronológica por acción de sustancias químicas liberadas. Para entender cada acontecimiento de este proceso, vamos a detallar primero los factores que estimulan o producen la primera reacción. (7)

1.1.1 Factores desencadenantes de la inflamación:

- 1. Microorganismos causantes de infección:** Bacterias, virus, hongos y parásitos, dependiendo del patógeno que desencadena la inflamación, la misma será más o menos marcada, alcanzando a veces a provocar la muerte del huésped, por eso se enfatiza en la determinación del agente etiológico (8,9)
- 2. Necrosis de tejidos:** Puede estar dado por disminución o abolición de la irrigación (isquemia), traumatismos, o lesiones físicas directas como quemaduras, radiación, exposición a sustancias químicas. Las células necróticas productos de estos procesos liberarán moléculas que iniciarán el proceso de inflamación (8).

3. **Cuerpos extraños:** Cualquier resto del ambiente con el que tengamos contacto y lesione los tejidos, además tendrán consigo microorganismos por contaminación, de igual forma hay sustancias endógenas que si se depositan en gran cantidad también producen lesiones, como los cristales de urato o el colesterol (8).
4. **Reacciones inmunitarias:** Se da por una respuesta de hipersensibilidad del huésped, cuando esta reacción se da frente a tejidos propios se conocen como autoinmunes, o a sustancias del ambiente, generando las conocidas alergias, en estos dos casos no hay manera de eliminar el agente causal, por ende estas reacciones van a persistir y su tratamiento es complejo, ya que hablamos de inflamación crónica altamente relacionada como causa de la morbimortalidad (5,6)

Dentro de los componentes de la inflamación, se considera a los vasos sanguíneos, el plasma, las células circulantes y contenidos extracelulares del tejido conectivo (6). La inflamación aguda se caracteriza principalmente por tres acontecimientos, cambios en el flujo sanguíneo, alteración de la permeabilidad de los vasos, con la finalidad de potenciar el pase de proteínas plasmáticas y leucocitos que se dirigen al sitio lesionado desde la circulación (5,7). *Figura 5.*

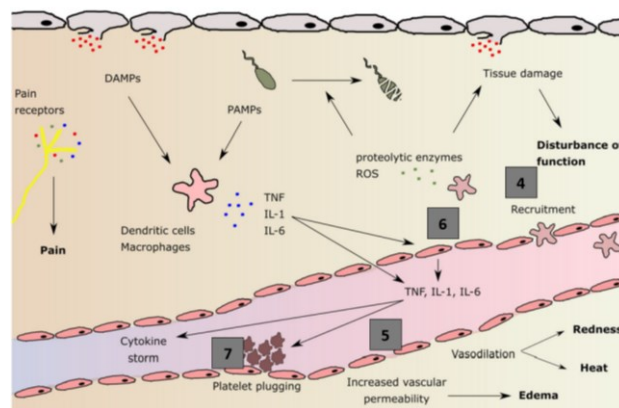


Figura 5. Fisiopatología de la inflamación: 5. Vasodilatación 6. Aumento de la permeabilidad 7. Migración de leucocitos 4. Extravasación de leucocitos al espacio extravascular. Lourenco M, Mogildea M, Moreno I y Lopes A. *Actue Inflammation and Metabolism*. Portugal. 6058. (5).

1.1.2 Cambios en los vasos sanguíneos

Algunos mediadores liberados como la histamina inducen la vasodilatación (6), pero antes el vaso se contrae de manera transitoria (7), como consecuencia de este

aumento de diámetro, el flujo aumenta, generando enrojecimiento y calor, lo que se conoce como eritema (8).

Luego aumenta rápidamente la permeabilidad del vaso, permitiendo la salida de proteínas hacia el espacio extracelular, es decir salida de exudado (7)

Hasta el momento tenemos dos eventos: aumento del diámetro y pérdida celular por la permeabilidad vascular aumentada, consecuentemente tendremos disminución de velocidad de la sangre circulante, lo que conlleva a cumulo de eritrocitos (congestión vascular), y no solo glóbulos rojos se acumulan, si no también neutrófilos se acumulan en el tejido vascular. Durante este proceso se comienzan a secretar moléculas de adhesión para favorecer el paso celular al lugar de la lesión (4)

1.1.3 Extravasación vascular por aumento de la permeabilidad

Como se mencionó anteriormente, aumentara la permeabilidad de los vasos, principalmente en las vénulas poscapilares, por una retracción endotelial por los mismos estímulos iniciales como la histamina, bradicinina, leucotrienos, entre otros (4). Todo esto de manera transitoria. Los neutrófilos pueden potenciar la lesión del endotelio, por su adherencia al mismo. Junto con el aumento de la permeabilidad se observa un evento de transcitosis, aumento del paso de líquidos y proteínas (4).

1.1.4 Respuesta ganglios linfáticos

Normalmente los linfáticos filtran los líquidos extravasculares, cuando se da la inflamación este flujo aumenta como respuesta a la extravasación, tomando en cuenta que aquí pueden también entrar leucocitos, residuos celulares, hasta microbios. Frente a este aumento de flujo y necesidades los linfáticos proliferaran o aumentaran de tamaño por su inflamación (linfangitis), o de los ganglios (linfadenitis) (4).

También se habla de que células de la inmunidad, como los leucocitos serán reclutados a los focos de infección, con la finalidad de que eliminen al microorganismo extraño. Hablamos principalmente de neutrófilos (5) que reordenan el citoesqueleto y ensamblaje enzimático generando una respuesta rápida, por otro los macrófagos darán lugar a una respuesta más lenta y de acción duradera, que además de fagocitar también facilitan el reparo mediante la formación de factores de crecimiento, sin embargo, la acción prolongada de estas células fagocíticas podría tener consecuencias de daño tisular del huésped (4).

El paso de los leucocitos a los tejidos esta dado de la siguiente manera:

Primero estos leucocitos se **adhieren al endotelio** mediante la expresión de las selectinas por estimulación de citocinas principalmente (7,5). Por otra parte glucoproteínas transmembrana estarán mediando también la adhesión de los leucocitos al tejido vascular de manera firme para su posterior acción, conociendo estas condiciones fisiológicas se menciona que aquellas personas con déficit en la producción de estas proteínas tienden a sufrir infecciones bacterianas a repetición, ya que tendrán un proceso inflamatorio deficiente (7,9).

Luego de la adherencia de los leucocitos, viene su **migración por el endotelio** o llamada transmigración, regulada por quimiocinas, luego las células secretan colagenasas para su posterior paso al espacio extravascular (4).

Así estos leucocitos podrán entrar en los tejidos lesionados mediante la **quimiotaxia**, dada por péptidos bacterianos, quimiocinas u otro tipo de citocinas (4) proinflamatorias, que secretan óxido nítrico y activan el factor tisular, además de la fibrinólisis (10); así mismo el sistema del complemento y el leucotrieno B4 principalmente, estos serán secretados en el lugar de la lesión por las células del huésped y también por los microorganismos, así los leucocitos viajarán en esa dirección (4).

Una vez en el lugar, se lleva a cabo la fagocitosis, la cual se da primero por reconocimiento y unión al microorganismo que debe atacar, esto por el reconocimiento a través de receptores, una vez ingerido por la célula inmunitaria, esta aumentará su citoplasma para formar el *fagosoma*, una vesícula citosólica, que posteriormente será liberado al exterior pudiendo dañar a células sanadas contiguas. Pero, ¿cómo se da la destrucción de estos microbios? Por especies reactivas del oxígeno, especies derivadas del óxido nítrico y enzimas provenientes de los lisosomas, que permiten la eliminación del material ingerido (4), en actividad conjunta con el TNF alfa y la IL-6 (11) *Figura 6*

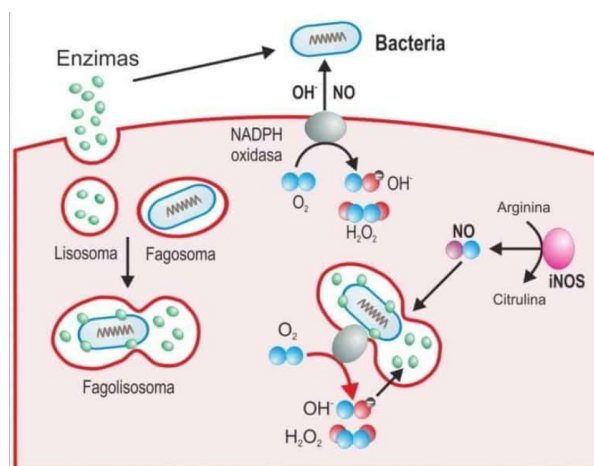


Figura 6. Fagocitosis: Formación del fagosoma. López C, Gonzáles S. Martínez E. Biología y Patología del Sistema Inmune. Madrid. (4ta Edición). Editorial Médica Panamericana. 6055 (5).

2 CASCADA DE LA COAGULACION

Es una serie de reacciones enzimáticas que tiene como objetivo depositar un coagulo de fibrina, mediante dos vías, la extrínseca (componentes externos como el factor tisular, tromboplastina tisular) y la intrínseca (todos los componentes están en la sangre) (5).

Esta cascada consta de:

- Enzima
- Sustrato
- Cofactor

Los 7 se unen a la superficie fosfolipídica plaquetaria. Para el ensamblaje se necesita calcio que se una al acido glutámico en los factores II, VII y X (6).

Las variables medidas in vitro son:

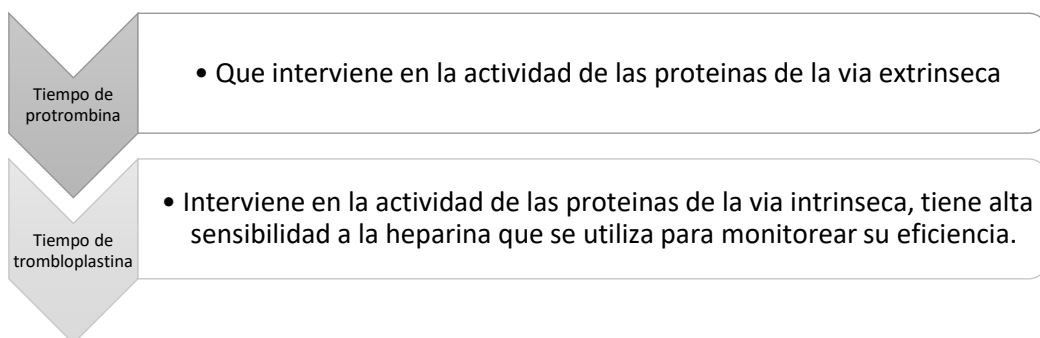


Figura 1 variables medidas in vitro de la cascada de coagulación.

El activador del plasminógeno es esencial para todo el proceso de coagulación y su actividad aumenta cuando está unido a la fibrina y es desechado por la estreptocinasa que se emplea para lisar los coágulos en varias patologías.

Las células endoteliales mediante los inhibidores del activador del plasminógeno, son los encargados de mantener el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación (5,6).

3 METABOLISMO CELULAR

Las mitocondrias tienen el 5% del ADN total de la célula, se renuevan continuamente, y tiene una semivida de uno a diez días. La madre es la que aporta casi

por completo el ADN mitocondrial, por lo tanto, los trastornos de este orgánulo este ligado al cromosoma X (6,7).

Aparte de ser la fuente de aportar ATP y metabolitos para la activación celular, también le da soporte y mantenimiento a la célula.

Las dos vías que conducen a la muerte de la mitocondria es la apoptosis que es la muerte programada, necesaria para la homeostasis de la célula y la necrosis que es provocada cuando hay daño celular por tóxicos, traumatismos, etc (6,7).

4 TRANSMISIÓN DE SEÑALES CELULARES

Es la comunicación de una célula con la otra para regular su función y estructura, las moléculas de trasmisión de señales se secretan en la superficie celular. Las funciones esenciales son la proliferación, diferenciación, movimiento, metabolismo y comportamiento que en conjunto dan una respuesta exclusiva (6-4).

Los mecanismos de trasmisión de señales celulares son:

Endocrina: en la que interviene una molécula denominada hormona, que al ser liberada en la sangre puede actuar en una célula diana distante.

Paracrina: participa una molécula, pero regula el comportamiento de una célula cercana como por ejemplo los neurotransmisores que son liberados en la sinapsis.

- Moléculas de trasmisión de señales paracrina: óxido nítrico que es sintetizado por la arginina y no se une a ningún receptor intracelular para regular la transcripción, lo que modula la actividad de enzimas diana intracelulares (6,7).

Autocrina: la respuesta de las células a una molécula es inducida por ella misma como por ejemplo el sistema inmunitario que produce factores de crecimiento que estimulan su propia diferenciación y proliferación, pero la trasmisión anómala puede desencadenar células tumorales (6-4).

5 VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

- Primero se une el ligando al receptor de la superficie celular que causan un cambio en el estado físico del dominio intracelular, como resultado activa procesos bioquímicos que finalizan con la transducción de la señal que modifican la expresión genética (6,7).
 - Receptores de tirosina cinasa: familia de proteínas de tipo receptores de membrana con actividad enzimática que contiene 7 dominios:
- Dominio extracelular: en este dominio ocurre la unión al ligando

- Dominio transmembrana: región que permite mantenerse anclado a la membrana plasmática
- Dominio tirosina cinasa: cataliza la transferencia de grupos fosfato en residuos de tirosinasa.
 - Receptores acoplados a proteína G: Es una clase grande receptores de membrana que son específicos para una función en particular y se presentan solo en células eucariota, los ligandos que se unen van desde compuestos sensibles a la luz, feromonas e incluso neurotransmisores (4).

6 INFLAMACION CRONICA

Es una respuesta de duración prolongada entre semana o incluso meses, caracterizado por el infiltrado de linfocitos y macrófagos a diferencia de la inflamación aguda que estaba caracterizada por linfocitos (6,5).

Causas:

- Infecciones persistentes por microorganismos difíciles de erradicar: son microorganismos difíciles de erradicar como el *Mycobacterium tuberculosis* que tienen una pared bacteriana resistente (5).
- Enfermedades por hipersensibilidad: como asma en la que hay broncoconstricción por la respuesta acelerada a este alérgeno
- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos exógenos o endógenos como las partículas sílice que inhalan los trabajadores y que a la larga provoca silicosis (6).

Los componentes de la inflamación crónica son:

- Infiltración por células mononucleares: estas células son los macrófagos, que son los presentadores de antígeno que están encargados de fagocitar al agente agresor, los linfocitos que secretan el interferón gamma que activan los macrófagos para que pueda eliminar al antígeno y las células plasmáticas que reclutan a las células de defensa (6,5).
- Destrucción de los tejidos: se da porque las células mononucleares de defensa que se activaron en esta fase son muy potentes y no solo atacan al agente agresor, sino que logran dañar al tejido adyacente al mismo (6).

6.1.1 Células y mediadores de la inflamación crónica:

6.1.1.1 Macrófagos:

Predominan en la inflamación crónica y produce citoquinas que al estar en contacto con algún agente patógeno libera IL-5 y TNF alfa que tiene como función principal activar el endotelio y linfocitos (7,6).

Los macrófagos derivan de la médula ósea y de células progenitoras del saco vitelino e hígado fetal y tienen una semivida de meses hasta años

Hay dos vías de activación de macrófagos:

- Vía clásica: Para que esta vía clásica se active se debe tener anticuerpos para el patógeno, que es desencadenada por la unión de moléculas C5 a complejos antígeno-anticuerpo.
- Vía alterativa: los macrófagos activados por esta vía son desencadenado por citocinas como IFN-gamma que cumplen un rol importante en la reparación de tejidos y disminuir la inflamación (6).

6.1.1.2 Linfocitos

Es activado por microbios y antígenos ambientales hacen que expresen un antígeno y los linfocitos lo reconozcan como extraños, por lo tanto, propagan la inflamación crónica (6,7).

7 tipos de linfocitos T CD4

- Th5: Esta relacionado con la activación de los macrófagos por la vía clásica mediante el IFN- γ
- Th6: secretan IL-4, IL-5 e IL-6 que están encargados de regular y activar los eosinófilos y macrófagos
- Th57: recluta neutrófilos a través de la secreción de IL-57.

Los linfocitos TH5 y los Th57 están involucrados en la defensa contra numerosos patógenos y al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, por otro lado, los TH6 están implicados en la inflamación alérgica (6,7).

6.2 Reparación de tejidos

En síntesis, constituye la reformación de la estructura y funcionalidad tisular posterior a un compromiso de su trama. Este proceso consta de la reparación como tal de todos los tejidos y de la posterior cicatrización epitelial. (8)

Regeneración de células y tejidos.

Esta se sintetiza en el término proliferación. Que dará como resultado señales y mecanismos de control, proliferando así (**Tabla 5**):(8)

PROLIFERACION CELULAR	
Residuos del tejido lesionado	Intentando recuperar su estructura normal
Células endoteliales	Creando nuevos vasos para el proceso de reparación.
Fibroblastos	Que formarán la cicatriz de tejido fibroso para rellenar los defectos que no se puedan corregir por regeneración.

Tabla 5. Celular que proliferan durante la regeneración de células y tejidos

Los tejidos tienen diversas maneras para repararse que viene dada en gran mayoría por posibilidad regenerativa. Así como hemos entendido se regeneran todos los tejidos por lo que es primordial entender cómo se dividen (**Figura 6**):(9)

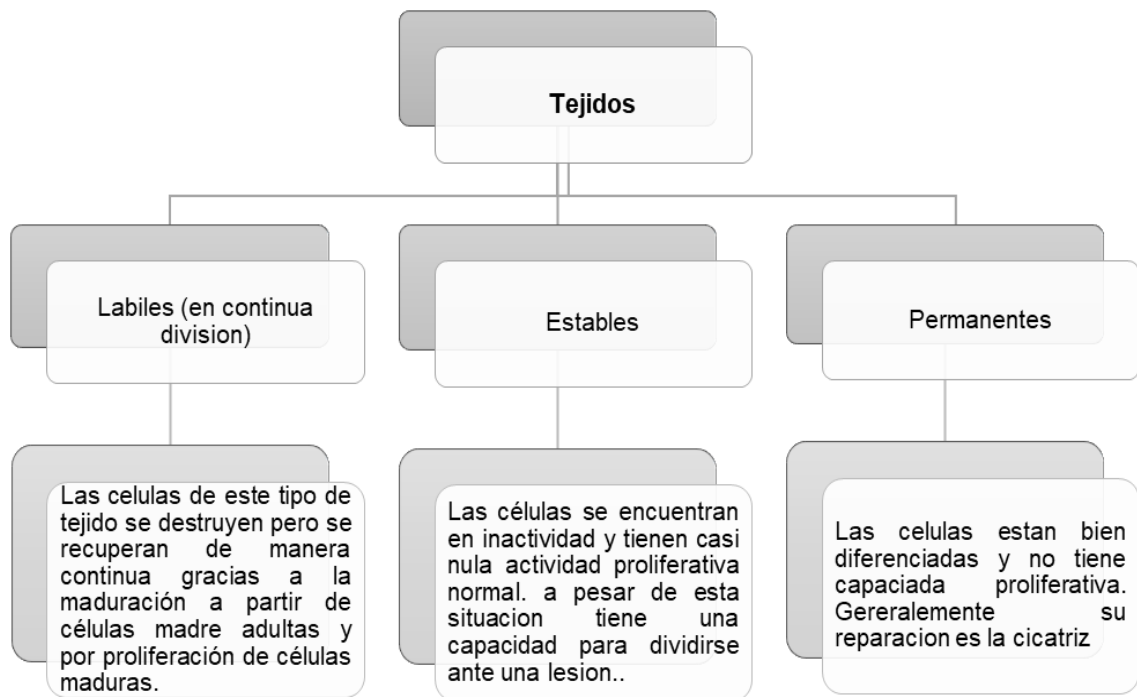


Figura 6. Tipos de tejidos del cuerpo

En síntesis, la proliferación está guiada por el accionar de signos que provienen de factores de crecimiento y de la matriz extracelular. A su vez, estos son procedentes de células próximas a la lesión; y así los macrófagos son los principales, seguido de células epiteliales y estroma. De esta manera se activan las vías de señalización que llegarán a

producir proteínas que conducirán a las células en todo su recorrido por el ciclo celular.(10)

6.2.1 Mecanismos de regeneración de tejidos

Como se mencionó en los tejidos lábiles las células lesionadas son reemplazadas de manera casi inmediata. Pero en casos en los que existe un compromiso de células hematopoyéticas la regeneración va a ser guiada por factores estimuladores de colonias (CSF).(9,11)

6.2.1.1 Reparación por depósito de tejido conjuntivo

Existen casos en los que la regeneración no se puede realizar, surge esta opción que consiste en reponer células afectadas con tejido conjuntivo que dará como resultado una cicatriz que cabe recalcar no regenera el tejido sino lo que hace es servir como un parche del mismo (**Figura 7**). (5)

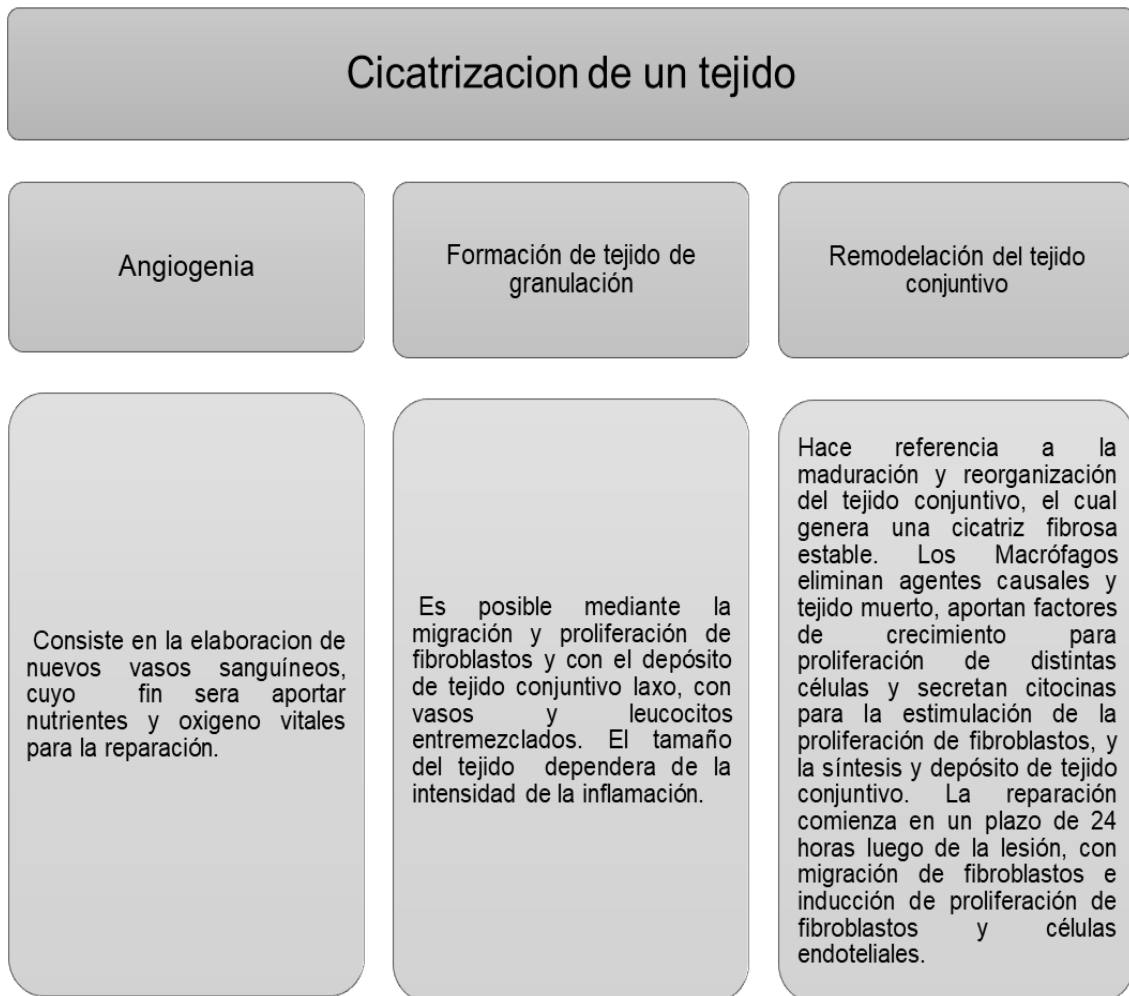


Figura 7. Pasos de la cicatrización de un tejido

6.2.2 Factores que influyen en la reparación celular

Diversos factores ya sean intrínsecos o extrínsecos afectan el proceso de cicatrización, entre los cuales están (Tabla 6):(12)

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REPARACION CELULAR	
Infección	Causa clínica importante de cicatrización. Prolonga la inflamación y puede incrementar la lesión tisular, localmente.
Diabetes	Una de las principales causas sistémicas de cicatrización anómala.
Estado nutricional	La carencia de nutrientes tales como proteínas, vitamina C, inhiben la síntesis de, en este caso, colágeno.
Glucocorticoides	Sus efectos antiinflamatorios, inhiben la producción de TGFβ y disminuye la fibrosis, lo que debilita la cicatriz. Los efectos antiinflamatorios de los esteroides, en otros casos, son positivos.
Factores mecánicos	Aumento de la presión o torsión, a nivel local provocan dehiscencia (abertura espontánea de una parte o de un órgano que se había suturado durante una intervención quirúrgica).
Tipo y alcance de la lesión	El restablecimiento completo solo tiene lugar en tejidos compuestos por células estables y lábiles. Las lesiones extensas puede que experimenten regeneración incompleta y pérdida completa o parcial de función.
Localización de la lesión.	
Presencia de cuerpos extraños.	
Mala perfusión.	

Tabla 6. Factores que influyen en la reparación celular.

6.2.3 Resolución o remisión

Se denomina así a la corrección realizada por digestión de exudado, que tiene su inicio con la acción de las enzimas proteolíticas de los leucocitos y reabsorción de exudado licuado.(13-14)

7 BIBLIOGRAFÍA

1. González TM, Amat JH de M, Gómez YT. Targets of the systemic inflammatory response from new perspectives. Vol. 48, Revista Cubana de Medicina Militar. 2019. p. 655–69.
2. Recio F, Pérez J, Avelleyra M. Revision de las bases fisiopatológicas de la inflamación. Conamed. 2017;22(1):48–51.
3. Fernando S, Sellens G, Herrera G. Modulation of the host inflammatory response by triglyceride-rich lipoproteins. Bol Malariol y Salud Ambient. 2020;60(5):297–302.
4. Wu M, Arts RJW, Joosten LAB, Netea MG. Article 298 1 Arts RJW, Joosten LAB and Netea MG (2018) The Potential Role of Trained Immunity in Autoimmune and Autoinflammatory Disorders. Front Immunol [Internet]. 2018;9:298. Available from: www.frontiersin.org
5. Martinuzzo M. Blood Coagulation System Physiology. Hematología. 6057;65:75–46.
6. Pontificia PI, Católica U. Capítulo 7 Robbins Patología Resumen.
7. Bustin S. Molecular Biology of the Cell, Sixth Edition; ISBN: 9780855744647; and Molecular Biology of the Cell, Sixth Edition, The Problems Book; ISBN 9780855744577. International Journal of Molecular Sciences. 6055 Nov 66;56(56):68567–5.
8. Academy K. Vías de transmisión de señal (artículo) | Khan Academy [Internet]. 6058 [cited 6066 Jun 65]. Available from: <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/changes-in-signal-transduction-pathways/a/intracellular-signal-transduction>
9. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature Medicine. 6059 Dec 5;65(56):5866–76.
10. Guilliams M, Thierry GR, Bonnardel J, Bajenoff M. Establishment and Maintenance of the Macrophage Niche. Vol. 56, Immunity. Cell Press; 6060. p. 474–55.
11. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. International Review of Cell and Molecular Biology. 6058 Jan 5;745:565–68.

12. Corbett SA. Capítulo 6: Respuesta sistémica a la lesión y apoyo metabólico ASPECTOS GENERALES: RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA RELACIONADA CON LA LESIÓN.
13. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Torres Gómez Y, Militar Central H, Díaz Soto L, Habana L. Dianas de la respuesta inflamatoria sistémica desde nuevas perspectivas Targets of the systemic inflammatory response from new perspectives [Internet]. Vol. 48, Revista Cubana de Medicina Militar. 6059. Available from: <http://scielo.sld.cu><http://www.revmedmilitar.sld.cu><http://scielo.sld.cu><http://www.revmedmilitar.sld.cu>
14. Inmunidad e inflamación. de Lorenzo Y Mateos AG. Séptima Lección Jesús Culebras. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/fracaso multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas. Nutricion Hospitalaria. 6057;74(5):644–50.