

# Visión molecular de la etiopatogenia de la lesión pulmonar aguda

## *A molecular view of the pathogeny of acute lung injury*

 Jorge Eduardo Portacio Navas, MD<sup>1\*</sup>  Carvajal Castaño Luisa María, MD<sup>2</sup>  Andrea Gioconda Campaña Zurita, MD<sup>3</sup>  Verónica Anabel Paredes Regalado, MD<sup>3</sup>,  Maribel de Los Ángeles Burgos Juncal, MD<sup>3</sup>  Andrea Verónica Castillo Ramírez, MD<sup>4</sup>  Jeannette de las Mercedes Arroba Freire, MD<sup>1</sup>  Gabriela Elizabeth Quinatoa Yaucan, MD<sup>1</sup>  Vanessa Alexandra Cordero Arévalo, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico Residente de Emergencia. Hospital General Ambato.

<sup>2</sup>Médico Residente. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

<sup>3</sup>Médico Residente de Sala Covid. Hospital General IESS Ambato.

<sup>4</sup>Médico Residente de Medicina Interna del Hospital general IESS Ambato.

\***Autor de correspondencia:** Jorge Eduardo Portacio Navas. Médico Residente de Emergencia del Hospital General Ambato. Correo electrónico: [jorgeportacio@yahoo.com](mailto:jorgeportacio@yahoo.com)

Received/Recibido: 01/28/2020 Accepted/Aceptado: 02/26/2021 Published/Publicado: 05/11/2021. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5042413>

### Resumen

La lesión pulmonar aguda (LPA) es una entidad frecuente en las unidades de cuidados intensivos, con alta incidencia y mortalidad, y constituye el centro de la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se trata de una lesión pulmonar inflamatoria difusa y aguda que causa un incremento en la permeabilidad vascular pulmonar, con aumento del peso pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado, acompañada de hipoxemia, disminución de la elasticidad pulmonar y mayor espacio muerto fisiológico. No obstante, la etiopatogenia subyacente a este fenómeno no ha sido esclarecida en detalle. Los eventos que ocurren en la LPA pueden dividirse en aquellos que suceden localmente en el pulmón—como el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, disfunción del surfactante, edema alveolar y trastornos de la mecánica alveolar— y los fenómenos generalizados o sistémicos que afectan al pulmón, entre los cuales destaca la inflamación. En conjunto, estos elementos actúan de forma sumativa y sinérgica, finalizando en un decremento significativo de la capacidad residual funcional, al igual que un colapso heterogéneo o en parches de los espacios aéreos. Un retroceso y retroalimentación desde lo clínico hacia lo básico en el plano molecular fisiopatológico es necesario para examinar de cerca el origen de este cuadro, con el objetivo de fomentar la proposición de nuevos modos de o estrategias de tratamiento con mayor promesa. Este es un terreno fértil para la investigación a futuro, con amplio espacio para la innovación terapéutico, con base en posibles descubrimientos promisorios. Este artículo ofrece una visión molecular de la etiopatogenia de la LPA.

**Palabras clave:** Lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, edema alveolar, inflamación.

### Abstract

Acute lung injury (ALI) is a frequent entity in intensive care units, with a high incidence and mortality, and constitutes the center of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. This involves an acute and inflammatory lung damage, which causes an increase in pulmonary vascular permeability, with increased lung weight and loss of aerated lung tissue, accompanied by hypoxemia, decreased lung elasticity, and increased physiologic dead space. Nevertheless, the pathogeny underlying this phenomenon has not been clarified in detail. The events occurring in ALI may be divided in those that occur locally— such as the increase in lung capillary permeability, surfactant dysfunction, alveolar edema, and alveolar mechanic disorders— and generalized and systemic phenomena affecting the lungs, among which inflammation is notorious. In ensemble, these elements act additively and in synergy, finalizing in a significant decrease of residual functional capacity, as well as a heterogeneous or patchy collapse of airspaces. Revision and feedback from the molecular basics of pathophysiology is necessary to closely examine this condition, with the objective of proposing novel and promising modalities and strategies for treatment. This is fertile terrain for future research, with ample space for innovation based on potential discoveries. This article offers a molecular vision of the pathogeny of ALI.

**Keywords:** Acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, alveolar edema, inflammation.

La lesión pulmonar aguda (LPA) es una entidad frecuente en las unidades de cuidados intensivos, con una incidencia de 78,9-86,2 casos por cada 100.000 personas-años<sup>1</sup>. La mortalidad de la LPA es muy elevada, oscilando entre 30-75%, típicamente debido al desarrollo de falla multiorgánica; por cuanto además se asocia con numerosas complicaciones sistémicas<sup>2</sup>. No obstante, estas estimaciones podrían ser incluso mayores, debido a dificultades en el diagnóstico, definición y clasificación de este cuadro, el cual, dependiendo de la fuente, es diferenciado o agrupado con el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>3</sup>. Una de las pautas más implementadas en la práctica contemporánea, la definición de SDRA de Berlín, caracteriza esta entidad como un cuadro de dificultad respiratoria de inicio rápido, en menos de una semana, con infiltrados pulmonares bilaterales sugerentes de edema pulmonar hallados en radiografía o tomografía computarizada del tórax, con una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg y PEEP (presión positiva del final de la espiración) o CPAP (presión positiva continua de vías aéreas) ≥5 cmH<sub>2</sub>O; y que no puede ser explicado por la presencia de insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica<sup>4</sup>.

Esta es una lesión pulmonar inflamatoria difusa y aguda, que causa un incremento en la permeabilidad vascular pulmonar, con aumento del peso pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado, acompañada de hipoxemia, disminución de la elasticidad pulmonar y mayor espacio muerto fisiológico<sup>5</sup>. En este contexto, si bien la LPA ha tendido a caer en desuso como diagnóstico clínico recientemente, este concepto aún permanece como el componente central en la fisiopatología de este cuadro<sup>6</sup>. No obstante, paradójicamente, la etiopatogenia subyacente a este fenómeno no ha sido esclarecida en detalle, y se ha propuesto que intervengan múltiples factores variopintos, desde cambios en la microcirculación hasta alteraciones metabólicas, y un elemento infamatorio local y sistémico, entre otros<sup>1</sup>.

Esta caracterización incompleta ha dificultado el diseño de estrategias de intervención y la evaluación de su eficacia, lo cual podría ser un factor contribuyente importante a la elevada frecuencia de resultados adversos relacionados con la LPA y el SDRA<sup>7</sup>. Un retroceso y retroalimentación desde lo clínico hacia lo básico en el plano molecular fisiopatológico es necesario para examinar de cerca el origen de este cuadro, con el objetivo de fomentar la proposición de nuevos modos o estrategias de tratamiento con mayor promesa<sup>8</sup>. Este artículo ofrece una visión molecular de la etiopatogenia de la LPA.

### **Cambios locales en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda**

La fisiopatología de la LPA es compleja, y actualmente es conceptualizada como la confluencia de numerosos componentes, con distinta importancia relativa según las causas puntuales del problema en cada caso<sup>1</sup>. Los eventos que ocurren en la LPA pueden dividirse en aquellos que suceden localmente en el pulmón, y los fenómenos generalizados o sistémicos que afectan al pulmón. En conjunto, estos ele-

mentos actúan de forma sumativa y sinérgica, finalizando en un decremento significativo de la capacidad residual funcional, al igual que un colapso heterogéneo o en parches de los espacios aéreos<sup>9</sup>. La anatomía patológica de la LPA revela aireación no uniforme del tejido pulmonar, con abundantes áreas de atelectasia, edema interlobular marcada, y presencia significativa de líquido y espuma en las vías aéreas<sup>10</sup>. Los hallazgos histopatológicos incluyen el infiltrado inflamatorio leucocitario, con presencia de fibrina en los espacios aéreos y abundantes áreas de colapso alveolar<sup>11</sup>.

Los principales factores locales en este proceso son el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, disfunción del surfactante, edema alveolar y trastornos de la mecánica alveolar debido a cambios dinámicos en el tamaño y forma de los alvéolos durante cada respiración<sup>12</sup>. Para la comprensión de los cambios locales en la etiopatogenia del LPA, es importante recordar que los capilares pulmonares se ubican entre las paredes alveolares, las cuales están revestidas por una hipofase líquida y una monocapa continua de surfactante<sup>13</sup>. Distintos estímulos proximales o distales pueden destruir la integridad de esta conformación, incluyendo el trauma severo, distintos tipos de shock, la sepsis y cualquier cuadro con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Uno de los fenómenos de instalación más inmediata es el de fuga de plasma sanguíneo a través de la pared endotelial, debido al incremento en la permeabilidad de la vasculatura secundaria a estos desencadenantes<sup>14</sup>. Esto da pie a la aparición de edema pulmonar, inicialmente en forma de burbujas individuales, que posteriormente tienden a coalescer a medida que se acumulan<sup>15</sup>. Esta fusión de las burbujas de edema altera la continuidad de la monocapa de surfactante sobre la hipofase, resultando en la pérdida de su funcionalidad. A esta injuria del surfactante se añade el daño producido por las proteínas provenientes del trasudado de la vasculatura pulmonar, y las alteraciones causadas por la disrupción de la mecánica ventilatoria<sup>16</sup>.

La pérdida de la organización anatómica alveolar y de la actividad del surfactante resulta en un incremento significativo de la tensión superficial alveolar, lo cual lleva a desestabilización de la estructura alveolar, y predispone al colapso de los alvéolos durante la fase de espiración<sup>17</sup>. A la vez, esta forma de colapso alveolar promueve y perpetúa alteraciones en la dinámica de reclutamiento pulmonar para el ciclo respiratorio, desorganizando de manera severa las distintas fases de la ventilación y la fisiología del intercambio gaseoso<sup>18</sup>. De esta manera, se construye un círculo deletéreo de retroalimentación positiva, donde el edema pulmonar conlleva a desactivación del surfactante, además del consecuente incremento de la tensión superficial alveolar. Como consecuencia, estos fenómenos resultan en la aparición de mayor edema, lo cual reinicia y afianza el ciclo vicioso<sup>19</sup>.

De manera característica, la LPA se desarrolla de manera heterogénea en el pulmón, con secciones lesionadas directamente adyacentes a secciones aireadas y con función surfactante preservada<sup>20</sup>. El edema contiguo a los alvéolos aireados actúa como un potenciador del estrés sobre la pared alveolar, la cual tiende a deformarse y protruir hacia la luz del

alvéolo edematoso. Esta disfunción representa entonces un elemento agregado para la disfunción de la mecánica ventilatoria<sup>21</sup>. Esta forma de disfunción se ha acuñado como estrés alveolar dinámico. Se ha observado que esta versión, en contraposición con el estrés alveolar estático, es más nociva para la anatomía funcional del alvéolo. La taquipnea y el mayor esfuerzo inspiratorio que pueden aparecer en cuanto empeoran las condiciones del paciente pueden reforzar este factor<sup>22</sup>.

La naturaleza dinámica de estas alteraciones se cristaliza en el concepto de *baby lung* o pulmón de bebé, un estado funcional observado en los pacientes con SDRA, refiriéndose a una porción del parénquima pulmonar que tiende a preservarse con funcionalidad normal en el contexto de estas alteraciones, que puede modificarse por factores posicionales, facilitando una distribución más homogénea de las fuerzas transpulmonares<sup>23</sup>. A medida que estas alteraciones persisten en el tiempo, la mecánica de la ventilación alveolar, la funcionalidad del surfactante y la integridad del intercambio gaseoso empeoran progresivamente en paralelo, con tendencia a la hipoxemia y la hipercapnia además de trastornos del equilibrio ácido-base, que actúan como magnificadores de las alteraciones sistémicas que puedan estar presentes<sup>24</sup>.

### Alteraciones sistémicas en la etiopatogenia de la lesión pulmonar aguda

Más allá de las alteraciones pulmonares propias, en la LPA se añaden trastornos sistémicos, entre los cuales es prominente la inflamación. Si bien es importante la respuesta inflamatoria atribuible a las enfermedades intercurrentes o causantes de la LPA misma, debe contemplarse además el rol del pulmón como cebador y magnificador de la inflamación sistémica, en tanto a medida que se deteriora la estructura tisular del pulmón incrementan los estímulos proinflamatorios<sup>25</sup>. Esto es especialmente importante al considerar la vasta extensión sumada de la superficie alveolar, la rica vascularización del órgano y su localización clave en el sistema circulatorio. En efecto, toda la sangre circulante —y por ende, todas las células inmunes circulantes— debe pasar por los pulmones, maximizando la exposición de los estímulos proinflamatorios en el tejido pulmonar lesionado<sup>26</sup>. En algunas ocasiones, puede ser prominente la producción de autoanticuerpos, representando una vía clara para la generalización de la inflamación en este cuadro<sup>27</sup>. En este sentido, la inflamación regional local es un preludio para la potenciación de los otros procesos inflamatorios generalizados, que de manera recíproca empeoran la LPA y las enfermedades intercurrentes<sup>28</sup>.

Las células protagonistas en este escenario son los macrófagos pulmonares, quienes ante los estímulos proinflamatorios secretan un catálogo extenso de moléculas bioactivas, incluyendo proteasas, especies reactivas de oxígeno, eicosanoides, fosfolípidos y citoquinas, que median y modulan la respuesta inflamatoria<sup>29</sup>. La activación prolongada de los macrófagos de fenotipo M1, o la activación alternativa al fenotipo M2, se ha asociado con peores correlatos clínicos, especialmente en relación a la duración de la enfermedad<sup>30</sup>. Notoriamente, los macrófagos pueden modificar la función

de los neumocitos tipo 2 en el pulmón, interfiriendo con el control del intercambio de iones y agua, por ende, contribuyendo al edema y la disfunción del surfactante<sup>31</sup>. Es notable también en este contexto la secreción de citoquinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8, lo cual media la extensión de la respuesta inflamatoria a otras células inmunes y al resto del organismo<sup>32</sup>.

La inmunidad innata juega un papel crítico en estos procesos, en particular a través de los receptores con reconocimiento de patrones (RRP), que son clave en la vigilancia inmunológica, mediando la detección de componentes moleculares patogénicos extraños denominados *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP), y componentes reconocidos como riesgosos de origen endógeno, denominados *danger-associated molecular patterns* (DAMP)<sup>33</sup>. Los receptores *Toll-like* (TLR) y los receptores *nucleotide-binding oligomerization domain-like* (NLR) constituyen las familias de RRP más relevantes para el reconocimiento de estas moléculas. Este aspecto está especialmente relacionado con las DAMP, aunque la activación inmune por PAMP puede ser importante en los casos de LPA en el contexto de sepsis<sup>34</sup>. La activación de TLR2 y TLR4 por porciones expuestas de ácido hialurónico y otros glucosaminglucanos de la matriz extracelular posterior a una injuria tisular se ha asociado con mayor daño pulmonar en la LPA y el SDRA<sup>35</sup>. Por otro lado, algunos DAMP resaltantes en la LPA provienen de la lesión mitocondrial en las células alveolares. Estos incluyen el ADN mitocondrial, péptidos no ribosomales y cardiolipina<sup>36</sup>.

Finalmente, en la LPA, la ubiquitinación se encuentra regulada en alza en los macrófagos pulmonares y en los neumocitos tipo 2, resultando en mayor degradación de moléculas endógenas, con todas las formas de daño consecuente asociadas<sup>37</sup>. Este fenómeno es inducido por el incremento de la señalización por moléculas moduladoras como Fbxo3, la cual también se ha encontrado elevada en los individuos con sepsis<sup>38</sup>, así como Nedd4-2, la cual además puede desregular el funcionamiento de las bombas Na/K ATPasa en los neumocitos tipo 2, y por lo tanto alterar el intercambio de líquidos y la composición y estabilidad del surfactante<sup>39</sup>. Por otro lado, algunos elementos reguladores de la ubiquitinación se ven regulados a la baja, como la subunidad Fbx12 de la ligasa E3, que también puede inhibir la cascada de señalización proinflamatoria desencadenada por TNF- $\alpha$ <sup>40</sup>.

### Conclusiones

Existen aún numerosos asuntos a descifrar en la fisiopatología de la LPA, tanto en relación a las alteraciones anatomofuncionales del pulmón propio, como a los trastornos sistémicos acompañantes. Este es un terreno fértil para la investigación a futuro, con amplio espacio para la innovación terapéutica, con base en posibles descubrimientos promisorios. Hasta la fecha, esta exploración molecular de la LPA ha permitido idear nuevas estrategias de ventilación mecánica menos lesivas; y en el plano micromolecular, se ha propuesto el uso de distintos inmunomoduladores en el tratamiento de

la LPA, incluyendo agentes modificadores de la ubiquitinación, el funcionamiento de los inflammasomas y otros componentes del sistema inmune. La introducción de alternativas novedales podría revolucionar el panorama de la práctica de los cuidados intensivos.

## Referencias

1. Johnson ER, Matthay MA. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(4):243-52.
2. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(4):327-36.
3. Umbrello M, Formenti P, Bolgiaghi L, Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1):64.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
5. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):326-34.
6. Cross LJM, Matthay MA. Biomarkers in Acute Lung Injury: Insights into the Pathogenesis of Acute Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):355-77.
7. Bakowitz M, Bruns B, McCunn M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20(1):54.
8. Seeley EJ. Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(1):14-20.
9. Matuschak GM, Lechner AJ. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment. *Mo Med.* 2010;107(4):252-8.
10. Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute Lung Injury: A Clinical and Molecular Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(4):345-50.
11. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J.* 2014;43(1):276-85.
12. Boshier PR, Marczin N, Hanna GB. Pathophysiology of acute lung injury following esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2015;28(8):797-804.
13. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2015;59(9):533-41.
14. Kobayashi K, Horikami D, Omori K, Nakamura T, Yamazaki A, Maeda S, et al. Thromboxane A2 exacerbates acute lung injury via promoting edema formation. *Sci Rep.* 2016;6(1):32109.
15. Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2011;15(2):155-60, i.
16. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol.* 2018;150(6):661-76.
17. Ray K, Bodenham A, Paramasivam E. Pulmonary atelectasis in anaesthesia and critical care. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2014;14(5):236-45.
18. Hartland BL, Newell TJ, Damico N. Alveolar Recruitment Maneuvers Under General Anesthesia: A Systematic Review of the Literature. *Respir Care.* 2015;60(4):609-20.
19. Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):765-74.
20. Paris AJ, Guo L, Dai N, Katzen JB, Patel PN, Worthen GS, et al. Using selective lung injury to improve murine models of spatially heterogeneous lung diseases [Internet]. *Pharmacology and Toxicology*; 2018 [citado 24 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/385922>
21. Nieman GF, Andrews P, Satalin J, Wilcox K, Kollisch-Singule M, Madden M, et al. Acute lung injury: how to stabilize a broken lung. *Crit Care.* diciembre de 2018;22(1):136.
22. Hubmayr RD, Kallet RH. Understanding Pulmonary Stress-Strain Relationships in Severe ARDS and Its Implications for Designing a Safer Approach to Setting the Ventilator. *Respir Care.* 2018;63(2):219-26.
23. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The «baby lung» became an adult. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):663-73.
24. Nin N, Angulo M, Briva A. Effects of hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2018;6(2):37.
25. Cereda M, Xin Y. Early Regional Inflammation: The Seeds of Lung Injury. *Anesthesiology.* 2016;125(5):838-40.
26. Liu KD, Matthay MA. Advances in Critical Care for the Nephrologist: Acute Lung Injury/ARDS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):578-86.
27. Burbelo PD, Seam N, Groot S, Ching KH, Han BL, Meduri GU, et al. Rapid induction of autoantibodies during ARDS and septic shock. *J Transl Med.* 2010;8(1):97.
28. Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and Biological Heterogeneity in Acute Respiratory Distress Syndrome: direct versus indirect lung injury. *Clin Chest Med.* 2014;35(4):639-53.
29. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight.* 2019;4(2):e124061.
30. Bhatia M, Zemans RL, Jeyaseelan S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(5):566-72.
31. Olajuyin AM, Zhang X, Ji H-L. Alveolar type 2 progenitor cells for lung injury repair. *Cell Death Discov.* 2019;5(1):63.
32. Weifeng Y, Li L, Yujie H, Weifeng L, Zhenhui G, Wenjie H. Inhibition of Acute Lung Injury by TNFR-Fc through Regulation of an Inflammation-Oxidative Stress Pathway. *Wu M, editor. PLOS ONE.* 2016;11(3):e0151672.
33. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012;249(1):158-75.
34. Wong JJM, Leong JY, Lee JH, Albani S, Yeo JG. Insights into the immuno-pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2019;7(19):504-504.
35. Ni K, Gill A, Tseng V, Mikosz AM, Koike K, Beatman EL, et al. Rap-

- id clearance of heavy chain-modified hyaluronan during resolving acute lung injury. *Respir Res.* 2018;19(1):107.
36. Relja B, Land WG. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;1–25.
  37. Sitaraman S, Na C-L, Yang L, Filuta A, Bridges JP, Weaver TE. Proteasome dysfunction in alveolar type 2 epithelial cells is associated with acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep.* 2019;9(1):12509.
  38. Hung K-Y, Liao W-I, Pao H-P, Wu S-Y, Huang K-L, Chu S-J. Targeting F-Box Protein Fbxo3 Attenuates Lung Injury Induced by Ischemia-Reperfusion in Rats. *Front Pharmacol.* 2019;10:583.
  39. Yanpallewar S, Wang T, Koh DCI, Quarta E, Fulgenzi G, Tessarollo L. Nedd4-2 haploinsufficiency causes hyperactivity and increased sensitivity to inflammatory stimuli. *Sci Rep.* 2016;6(1):32957.
  40. Han S, Mallampalli RK. The Acute Respiratory Distress Syndrome: From Mechanism to Translation. *J Immunol.* 2015;194(3):855-60.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

#### Indices y Bases de Datos:

ZENODO, OPENAIRE, OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST