

Valeria Sanclemente-Cardoza^{1a}, José Luis Estela-Zape^{1b}

Resumen

Las mitocondrias desempeñan un papel importante en el metabolismo energético de la célula debido a la función principal de producción de energía biológicamente disponible en forma de adenosín trifosfato (ATP), mediante procesos bioquímicos como la fosforilación oxidativa, la beta oxidación de ácidos grasos y el ciclo de Krebs. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una enfermedad pulmonar grave caracterizada por la aparición de infiltrados alveolares difusos, respuesta inmunológica desregulada y lesión alveolocapilar que limita el intercambio de gases. Las células alveolares mantienen una tensión de oxígeno del 5% y las mitocondrias consumen oxígeno a través de la enzima citocromo c oxidasa en la cadena de transporte de electrones, lo que permite la producción de ATP. La reducción en el consumo de oxígeno es crucial en el daño mitocondrial, ya que las mitocondrias son sensibles a la hipoxemia, lo cual afecta la transferencia de moléculas en la cadena de transporte de electrones que alteran el ciclo de Krebs. La hipoxia por hipoxemia afecta la fusión y la fisión mitocondrial, mientras que la OXPHOS se remodela, principalmente en el complejo I, para mantener la integridad mitocondrial. La falta de oxígeno activa los factores inducibles por hipoxia, lo cual genera estrés oxidativo, acidosis y daño celular; por tal motivo, esta revisión tiene como objetivo describir las adaptaciones mitocondriales en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Abstract

Mitochondria play an important role in cell energy metabolism due to the main function of producing biologically available energy in the form of adenosine triphosphate (ATP), through biochemical processes such as oxidative phosphorylation, beta oxidation of fatty acids and the Krebs cycle. Acute respiratory distress syndrome is a severe lung disease characterized by the appearance of diffuse alveolar infiltrates, dysregulated immune response and alveolocapillary injury that limits gas exchange. Alveolar cells maintain an oxygen tension of 5% and mitochondria consume oxygen through the cytochrome c oxidase enzyme in the electron transport chain, allowing ATP production. The reduction in oxygen consumption is crucial in mitochondrial damage, as mitochondria are sensitive to hypoxemia, affecting the transfer of molecules in the electron transport chain that disrupt the Krebs cycle. Hypoxia due to hypoxemia affects mitochondrial fusion and fission, while OXPHOS remodels, mainly in complex I, to maintain mitochondrial integrity. Lack of oxygen activates hypoxia-inducible factors, generating oxidative stress, acidosis and cell damage; therefore, this review aims to describe mitochondrial adaptations in acute respiratory distress syndrome.

¹Fundación Universitaria María Cano, Facultad de Ciencias de la Salud. Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia

ORCID: [0009-0008-4251-8517^a](https://orcid.org/0009-0008-4251-8517), [0000-0001-5012-5555^b](https://orcid.org/0000-0001-5012-5555)

Palabras clave

Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto
Mitocondrias
Trifosfato de Adenosina
Respiración de la Célula
Inmunidad

Keywords

Adult Respiratory Distress Syndrome
Mitochondria
Adenosine Triphosphate
Cell Respiration
Immunity

Fecha de recibido: 23/06/2023

Fecha de aceptado: 02/01/2024

Comunicación con:

José Luis Estela Zape

 jose.estela55@gmail.com

 +57 30 0330 0339

.....
Cómo citar este artículo: Sanclemente-Cardoza V, Estela-Zape JL. Adaptaciones mitocondriales en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(3)e5450. doi: 10.5281/zenodo.10998887

Introducción

La mitocondria es una organela que desempeña la función principal de producción de energía en forma de ATP, a partir de procesos bioquímicos como la fosforilación oxidativa (OXPHOS), la beta oxidación de ácidos grasos y el ciclo de Krebs.¹

Las mitocondrias experimentan fases de transformación morfológica mediante procesos de fusión, lo cual genera un intercambio de contenido mitocondrial con el propósito de mejorar la capacidad oxidativa en insultos patológicos. Asimismo, se ha descrito otro proceso llamado fisión en el que se genera división mitocondrial para reordenar las redes mitocondriales; sin embargo, los procesos suceden de manera continua, lo que facilita la distribución del ADN mitocondrial (ADNmt).²

Las mitocondrias a nivel pulmonar se encuentran en las células alveolares (tipo I y II). Estas contienen entre 1000 y 2000 mitocondrias que favorecen la producción de ATP, síntesis, secreción y reutilización del surfactante, lo cual permite una correcta distensibilidad pulmonar y garantiza la difusión pasiva de gases.³

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una forma grave de insuficiencia respiratoria caracterizada por series de manifestaciones clínicas y alteraciones fisiológicas (cuadro I) y a nivel mundial se ha observado que afecta aproximadamente al 10% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) y al 23% de los

pacientes que requieren ventilación mecánica (VM). Además, se ha reportado una mortalidad del 35% en los casos asociados a sepsis, y se estima que aproximadamente 70 de cada 100,000 habitantes sufren este síndrome.⁴

En el SDRA se han observado cambios morfológicos en las mitocondrias, como la fusión de crestas mitocondriales, ramificaciones más alargadas y un aumento en la permeabilidad de las membranas, y cambios numéricos que modifican su comportamiento proteico y generan altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS).⁵ Esta condición favorece el desarrollo de inflamación, la destrucción de células alveolares, la lesión tisular, la respuesta inflamatoria generalizada y la modificación de la tensión superficial, lo cual resulta en un incremento en el consumo de oxígeno, que constituye una característica relevante del daño mitocondrial. El estado de estrés altera los procesos de fusión y fisión mitocondrial, la mitofagia y la fosforilación oxidativa.⁶ Por lo anterior, esta revisión tiene como objetivo describir las adaptaciones mitocondriales en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Alteraciones mitocondriales en la fisiopatología del SDRA

El SDRA es una condición causada por respuestas inflamatorias desreguladas, iniciadas por factores tanto intrapulmonares como extrapulmonares. Entre los factores intrapulmonares, se destaca la neumonía, ya sea de origen bacteriano o viral, así como la aspiración de contenido gástrico; estos factores representan aproximadamente el 75%

Cuadro I Manifestaciones clínicas y alteraciones fisiológicas frecuentes en pacientes con SDRA

	Manifestaciones clínicas	Alteraciones fisiológicas
Síndrome de distrés respiratorio	Taquipnea/polipnea	> 22 rpm Disminución de la PaO ₂ Incremento de la PaCO ₂ Activación de receptores J Incremento del espacio muerto Disminución de la distensibilidad
	Disnea	Disociación entre la ventilación pulmonar y el impulso respiratorio Desajuste entre las señales aferentes y eferentes neuronales
	Desaturación de oxígeno	< 90% SaO ₂ Alteración en la relación V/Q
	Hipoxemia	Hipoventilación alveolar PaO ₂ < 60 mmHg SDRA leve: 200-300 mmHg SDRA moderado: 100-200 mmHg SDRA grave: < 100 mmHg
	Taquicardia	> 100 lpm Incremento del gasto cardíaco Baja concentración de hemoglobina y trombocitopenia (sepsis)

Rpm: respiraciones por minuto; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; lpm: latidos por minuto

de los casos. Por otro lado, los factores extrapulmonares incluyen traumatismos, pancreatitis, ventilación mecánica inadecuada que puede generar biotrauma y sepsis, los cuales son responsables del 40% de los casos.⁷

La evidencia ha establecido 3 fases del SDRA que van evolucionando con el tiempo y según la gravedad de la lesión.

Fase exudativa (1-7 días)

Inicia con un factor desencadenante (virus, bacterias, traumatismo, entre otros) en el pulmón, lo cual conlleva a la activación de agentes conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) ubicados a nivel celular. Las moléculas son detectadas mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que promueven cascadas inflamatorias dependiendo de la molécula activada (PAMPs o DAMPs).⁸

Después de haberse activado estas moléculas, se favorece la producción de altas concentraciones de células y proteínas como las citosinas e interleucinas (IL-6, IL-10, IL-1B, IL8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y leucotrienos.⁹ Esta cascada proinflamatoria a su vez excita el factor nuclear kappa B (NF-kB) que se traslada al núcleo celular y activa las vías de estrés oxidativo, con lo que genera altas concentraciones de ROS.

Las concentraciones de ROS afectan los canales iónicos del epitelio alveolar que favorece la destrucción del endotelio alveolocapilar y a su vez aumenta la permeabilidad de la membrana alveolar, con lo que contribuye a que haya extravasación de líquido intersticial al interior del alveolo y disminución de la capacidad de reabsorber el fluido alveolar que se filtra, lo cual causa edema intrapulmonar con daño y pérdida en las células alveolares tipo I y II, disminución de la producción del factor surfactante, distensibilidad, *compliance* y alteración en la difusión pasiva de gases.¹⁰

Cuando el insulto patológico persiste, se incrementa la demanda de oxígeno por la elevada actividad celular y en consecuencia la entrega del oxígeno al torrente sanguíneo disminuye y ocasiona más hipoxemia, lo que produce déficit de la fosforilación oxidativa, incremento del nitrógeno y los niveles de ROS intracelular. Esto desencadena disfunciones mitocondriales con pérdida del potencial de membrana, el cual aumenta la permeabilidad celular e incrementa aún más la respuesta inflamatoria por la liberación del ADNmt.¹¹

En las mitocondrias se altera la composición proteica de la cadena de transporte de electrones, producto de la respuesta inflamatoria, es decir que las moléculas de NADH y FADH2

formadas en el ciclo de Krebs decaen en el transporte de electrones. Al mismo tiempo las mitocondrias presentan cambios morfológicos como aumento de las ramificaciones, fusión de sus crestas o aumento del espacio intermembrana, lo cual dificulta la recepción de electrones. Esto conlleva a una disminución de la producción de ATP que promueve la glucólisis anaeróbica para equilibrar la producción de energía y compensar la OXPHOS disfuncional.¹²

Las mitocondrias alteradas en las células alveolares (I y II) causan reducción de la distensibilidad pulmonar, lo cual aumenta el trabajo de la musculatura respiratoria en el paciente al hacer que los músculos respiratorios requieran más energía, pero ante la ausencia de la efectiva producción y entrega de ATP se produce falla de la bomba ventilatoria.¹³

En la fase exudativa finalmente se presentan cascadas proinflamatorias, proliferación celular, cambios en las concentraciones de las ROS por hipoxemia, disfunción mitocondrial, disminución en la producción de ATP y daño del endotelio alveolocapilar.

Fase proliferativa (7-21 días)

Esta fase se caracteriza por restaurar la homeostasis tisular y la trasmigración de neutrófilos activados por vías de señalización β -catenina que permite la regeneración de tejidos y la proliferación celular, lo cual acelera la reparación epitelial y atenúa la extensión de la inflamación. Esto favorece la proliferación de células alveolares tipo II, que se enriquecen de mitocondrias para proporcionar ATP y sintetizar agentes tensoactivos para diferenciarse en células alveolares tipo I. Al mismo tiempo, se presenta proliferación de fibroblastos que aumentará la síntesis de matriz extracelular, la producción de colágeno y elastina para recuperar el epitelio alveolar.¹⁴

En las membranas de las células alveolares tipo I se encuentran las acuaporinas 5 (AQP5), que son proteínas encargadas de regular el flujo de agua intracelular y logran drenar el exudado al intersticio alveolar, con lo que permiten que se genere reparación pulmonar.¹⁵

En las mitocondrias disfuncionales inicia el proceso fundamental de remodelación por medio de la mitofagia y a su vez se activan los sistemas de hemo oxigenasa-1/monóxido de carbono (HO-1/CO) y oxígeno nitró sintasa II (NOS2), degradando componentes de la hemoglobina y reduciendo el estrés inflamatorio, y reciclando y desechando el material mitocondrial dañado durante el estrés celular.¹⁶

Sin embargo, en la membrana interna y externa aumentará la impermeabilidad y generará mayor producción de

proteínas mitocondriales y estimulación de la transcripción correcta del ADNmt, lo cual promoverá la génesis de nuevas mitocondrias.¹⁷

Durante el proceso de recuperación del epitelio alveolar se evidencia mejoría clínica, ya que las nuevas mitocondrias funcionales disminuyen el espacio muerto fisiológico, aumentan la capacidad funcional residual (CFR) y la distensibilidad pulmonar; sin embargo, en algunos pacientes persiste el foco infeccioso, el cual posterga el daño alveolar y progresa a un estado fibrótico.¹⁸

Fase fibrótica (> 21 días)

Conforme el insulto patológico persiste, el edema alveolar intersticial, la lenta reepitelización bronquial, la acumulación de matriz extracelular y la fibroploriferación se transforman en fibrosis pulmonar, lo cual altera la morfología mitocondrial y promueve la pérdida de crestas, membranas internas y aspectos más redondeados, ocasionando la reducción de la biogénesis y el aumento de la mutación de ADNmt. Esta condición desencadena falla funcional en la capacidad de la cadena respiratoria, disminución en la producción de ATP y aumento en la producción de ROS.¹⁹

Durante el estrés celular las mitocondrias utilizan procesos de fusión para combinar mitocondrias dañadas y sanas, y fisión donde las mitocondrias se separan en compartimientos pequeños, lo cual genera una división de la parte afectada y la sana, compensa la lesión y atenúa el daño celular adicional.²⁰

Simultáneamente las células alveolares tipo I sufren mayor estrés en el retículo endoplasmático (RE) rugoso, lo que inhibe la mitofagia mediada por quinasa inducida por PTEN (PINK1) y promueve la apoptosis, mientras que en las tipo II se experimenta hiperplasia, lo cual altera la arquitectura acinar, promueve el colapso alveolar y a su vez forma grandes ampollas enfisematosas que conllevan a la disminución de la distensibilidad pulmonar y al aumento del espacio muerto.²¹

Daño mitocondrial inducido por hipoxemia en SDRA

En homeostasis, las células alveolares (I y II) presentan una tensión de O₂ del 5%, las mitocondrias consumen el O₂ en el citocromo c oxidasa, última enzima de la cadena de transporte de electrones (ETC) producida en la membrana mitocondrial, la cual está encargada de recibir un electrón de cada molécula de citocromo c para transferirlos a una molécula de oxígeno y reducirlos a 2 moléculas de agua,

con lo que consume alrededor del 85% del O₂ presente en la célula y permite que la OXPHOS produzca ATP.²²

Se considera que el incremento del consumo de oxígeno es la característica más importante en el daño mitocondrial, debido a que las mitocondrias son muy sensibles a los ambientes hipoxémicos.²³ De esta manera, la disminución de los niveles de O₂ conllevan a una deficiencia en la transferencia de moléculas en la ETC debido a la pérdida de la actividad del citocromo c oxidasa; la inadecuada función de la ETC altera el ciclo de Krebs, lo que generará reacciones adaptativas a través de la vía de la proteína quinasa C (PKC), excitada por la enzima proteína quinasa, la cual es activada por el monofosfato de adenina (AMPK), que es el encargado de regular el metabolismo energético. Esta condición aumentará la glucólisis anaeróbica para tratar de compensar la deficiente producción de ATP.²⁴

De manera simultánea, al presentar disminución del O₂ en el capilar y alteración en la difusión, se desencadena hipoxia por hipoxemia. Esto afecta la fusión y fisión mitocondrial mientras que la OXPHOS se adapta y remodela la ETC, principalmente en el complejo I, con lo que aumenta la actividad del gen NADH deshidrogenasa ubiquinona 1 sub-complejo alfa, 4-like 2 (*NDUFA4L2*) para mantener intactas a las mitocondrias.²⁵

En respuesta a estas alteraciones la célula cuenta con las enzimas proil-hidroxilasas (PHD), que son capaces de identificar la disponibilidad de O₂ celular y esta se inhibe por la falta de O₂ y activa los factores inducibles por hipoxia (HIF). Este factor es el principal mediador de la adaptación celular a la hipoxia que incide en el metabolismo y genera un aumento de ROS en la mitocondria, lo cual desencadena peroxidación de lípidos que aumenta el daño celular por estrés oxidativo.²⁶

La sobreproducción de ROS causada por hipoxemia origina apertura del poro de transición de permeabilidad (PTP) y, a su vez, altera la captación del calcio (Ca₂₊), lo que ocasiona disfunción en la producción de OXPHOS y disminución en la producción de enzimas y transportadores responsables de la síntesis de ATP. Al mismo tiempo, inicia la liberación de citocromo c, promueve la pérdida del potencial de membrana y activa cascadas apoptóticas que fomentan la liberación de ADNmt en el citosol.²⁷

Estos cambios mitocondriales producirán hiperreactividad bronquial (HRB) en las vías respiratorias, anormalidades en la integridad de la mucosa bronquial, remodelación de la pared bronquial, obstrucción reversible parcial o total al flujo aéreo que afectarán el intercambio de gases y en consecuencia provocarán hipoxemia severa refractaria, conllevando a un proceso cíclico y continuo.²⁸

Adaptación y refuncionamiento mitocondrial durante la VM

La ventilación mecánica es la principal medida invasiva que engloba diferentes modos/maniobras ventilatorias. En el SDRA se indica con el objetivo de revertir la hipoxemia al aumentar la PaO₂ mediante la ventilación alveolar, mejorar el intercambio gaseoso y satisfacer las demandas metabólicas del cuerpo.²⁹

Para iniciar el uso del soporte ventilatorio se deben elegir modos y parámetros que obtengan una ventilación con protección pulmonar, ajustar el volumen corriente (VC) de acuerdo con el peso predicho⁷ y los niveles elevados de presión positiva al final de la espiración (PEEP).³⁰

La modalidad de elección para la ventilación es la asistida/controlada. En esta el paciente inicia la fase inspiratoria, se minimiza la FiO₂ hasta alcanzar una presión meseta entre 28-30 cm de agua (H₂O), se programa una PEEP alta para corregir la hipoxemia y así aumentar la CFR, recuperar zonas pulmonares colapsadas y garantizar el reclutamiento alveolar, el cual tendrá como resultado disminuir el *shunt* intrapulmonar (QS/QT) y mejorar la PaO₂.³¹

En el cuadro II se evidencia cómo las distintas fases del SDRA inciden en la disfunción mitocondrial, mientras se destaca el papel fundamental de la VM en el tratamiento y la

capacidad de influir en las disfunciones y las adaptaciones.

La VM en el manejo clínico del SDRA cumple un factor determinante en la regulación de la actividad mitocondrial y la producción de ATP en el entorno celular. En este proceso, se evidencia la reactivación de la enzima citocromo c oxidasa, que influye directamente en la capacidad bioenergética de la célula. Este fenómeno va acompañado de reducción en la formación de ROS, lo que contribuye significativamente a la preservación de la funcionalidad y la estructura mitocondrial.³²

El suministro adicional de oxígeno durante la respiración asistida desencadena el proceso de reoxigenación celular. Esta acción se origina a partir de una provisión controlada de oxígeno hacia las células, determinada por la FiO₂, lo que facilita la regulación de los niveles de oxígeno en la membrana interna mitocondrial. Sin embargo, el ajuste de la FiO₂ conlleva a cambios morfológicos particulares que culminan en la configuración de un estado de impermeabilidad iónica. Este fenómeno resulta en el aumento en los niveles de O₂ en la membrana interna mitocondrial, lo cual genera alteraciones que conducen a una impermeabilidad a iones. Este fenómeno se atribuye a la presencia de fosfolípidos, como la cardiolipina, y a transportadores especializados, como el translocador de nucleótidos de adenina (ANT), los cuales tienen la responsabilidad de facilitar de manera altamente efectiva el transporte de ATP hacia el citoplasma.³³

Cuadro II Relación entre las fases del SDRA, disfunción mitocondrial y manejo indicado de la VM

Fases del SDRA	Disfunción mitocondrial	Adaptaciones mitocondriales	Inadecuado ajuste en la VM	Manejo indicado del SDRA en la VM
Exudativa	Estrés oxidativo y liberación excesiva de ROS	Reducción de la capacidad respiratoria por estrés oxidativo	Lesión pulmonar por barotrauma y volutrauma con posible exacerbación de la disfunción mitocondrial	Volumen corriente entre 4-6 mL/kg Presión meseta de 28-30 cm H ₂ O PEEP individualizada (> 10 cm H ₂ O) Posición en decúbito prono Maniobras de reclutamiento alveolar Fisioterapia respiratoria Intervención individualizada
	Lesión directa en las células alveolares	Aumento de la biogénesis y síntesis de nuevas mitocondrias	Lesión en tejidos y ruptura en células alveolares	
	Interferencia en la homeostasis energética	Modificaciones morfológicas adaptativas al estrés	FiO ₂ elevada induce estrés oxidativo	
Proliferativa	Cicatrización y remodelación	Restauración de homeostasis tisular, proliferación celular y génesis mitocondrial	PEEP inadecuada agrava el riesgo de sobredistensión alveolar Interrupción del proceso cicatrizal	Fisioterapia respiratoria Intervención individualizada
	Persistencia del estrés oxidativo	Reajuste metabólico para mantener la producción de ATP	Ruptura alveolar y daño tisular	
Fibrótica	Fusión y fisión mitocondrial en recuperación mitigada	Recuperación de la función y estructura	Daño residual y estrés prolongado por retraso en el ajuste individualizado de la VM	

Las distintas fases del SDRA muestran una estrecha conexión con el riesgo de exacerbación de la disfunción mitocondrial
SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto; ROS: especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés); ATP: adenosín trifosfato; PEEP: presión positiva al final de la espiración (por sus siglas en inglés); VM: ventilación mecánica

No obstante, entre los factores primordiales que definen la función mitocondrial, se encuentra la enzima superóxido dismutasa, que favorece la eliminación de aniones de superóxido mediante reacciones de óxido-reducción y permite mantener un equilibrio entre la producción de ROS, las demandas fisiológicas celulares y mejoras en la oxigenación celular. Paralelamente, se activan proteínas regulatorias esenciales como las Bcl-2, presentes en las mitocondrias, las cuales son encargadas de coordinar la regulación de la apoptosis celular mediante procesos de permeabilización mitocondrial.³⁴

La regulación y el equilibrio en la producción de ROS desempeñan un rol crítico en la supervivencia mitocondrial, pues optimizan la funcionalidad de la cadena de transporte de electrones y permiten la respiración celular.³⁵ Esta optimización favorece la respiración celular y coordina los procesos de fisión, fusión y el ciclo de Krebs, ajustes metabólicos y bioenergéticos necesarios que se traducen en una restauración progresiva de la producción de ATP y que tributan a mitigar la disfunción ventilatoria y, en última instancia, a mejorar el curso clínico del paciente.^{36,37}

Conclusiones

Finalmente podemos concluir que el SDRA desencadena disfunciones mitocondriales, con alteraciones en la cadena

de transporte de electrones y adaptaciones metabólicas en respuesta a la hipoxemia. Las alteraciones generan estrés oxidativo por el aumento de especies ROS. No obstante, se evidencia la notable capacidad adaptativa de las mitocondrias ante dichas modificaciones, evidenciada por la regulación de enzimas como la superóxido dismutasa y proteínas como las Bcl-2, las cuales equilibran la producción de ROS y regulan la apoptosis celular. Además, la VM surge como un componente crítico, al reactivar la enzima citocromo c oxidasa y reducir la formación de ROS, con lo que se preserva así la funcionalidad mitocondrial. Las adaptaciones mitocondriales reflejan una respuesta adaptativa compleja ante el SDRA y subrayan la importancia de comprender y abordar estas alteraciones para mejorar el manejo clínico de la crítica condición respiratoria.

Agradecimientos

A las instituciones educativas que permiten la formación continua de los estudiantes y docentes en el área de ciencias fisiológicas e investigación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Duarte FV, Ciampi D, Duarte CB. Mitochondria as central hubs in synaptic modulation. *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(6):173. doi: 10.1007/s00018-023-04814-8
2. Sharma A, Ahmad S, Ahmad T, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in lung disorders. *Life Sci.* 2021;284:119876. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119876
3. Kuzmanović J, Savić S, Bogdanović M, et al. Micromorphological features and interleukin 6, 8, and 18 expressions in post-mortem lung tissue in cases with acute respiratory distress syndrome. *Forensic Sci Med Pathol.* 2023. doi: 10.1007/s12024-022-00572-4
4. Dong T, Chen X, Xu H, et al. Mitochondrial metabolism mediated macrophage polarization in chronic lung diseases. *Pharmacol Ther.* 2022;239:108208. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108208
5. Hu YK, Zhang H, Xiao B, et al. Mitochondrial Damage due to Hypoxia and Its Forensic Significance. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020; 36(2):243-8. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.018
6. Yıldırım F, Karaman İ, Kaya A. Current situation in ARDS in the light of recent studies: Classification, epidemiology and pharmacotherapeutics. *Tuberk Toraks.* 2021;69(4):535-46. doi: 10.5578/tt.20219611
7. Payán H, Estela JL, Wilches E. Equations for calculating ideal body weight in patients on mechanical ventilation in adult intensive care units in Latin America: exploratory review. *Rev Colomb Anestesiología.* 2021;49(2):e401. doi: 10.5554/22562087.e949
8. Zindel J, Kuberski P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:493-518. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847
9. Jiang Z, Zhang Z, Sun Q, et al. Dynamic evaluation of the pulmonary protective effects of prone position ventilation via respiratory mechanics for patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis.* 2022;14(8):2757-70. doi: 10.21037/jtd-22-291
10. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021;37(4):749-76. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003
11. Andrieux P, Chevillard C, Cunha-Neto E, et al. Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21):11338. doi: 10.3390/ijms222111338
12. Cogliati S, Cabrera-Alarcón JL, Enriquez JA. Regulation and functional role of the electron transport chain supercomplexes. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(6):2655-68. doi: 10.1042/BST20210460
13. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, et al. Cell Death and Inflammation: The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Cells.* 2021;10(3):537. doi: 10.3390/cells10030537
14. Arias C, Sepúlveda P, Castillo RL, et al. Relationship between Hypoxic and Immune Pathways Activation in the Progression

- of Neuroinflammation: Role of HIF-1 α and Th17 Cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3073. doi: 10.3390/ijms24043073
15. Jaskiewicz L, Romaszko-Wojtowicz A, Doboszynska A, et al. The Role of Aquaporin 5 (AQP5) in Lung Adenocarcinoma: A Review Article. *Cells.* 2023;12(3):468. doi: 10.3390/cells12030468
 16. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.* 2019;44(1):3-15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188
 17. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(1):31-9. doi: 10.1055/s-0039-1683996
 18. Baechler BL, Bloemberg D, Quadriatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation. *Autophagy.* 2019;15(9):1606-19. doi: 10.1080/15548627.2019.1591672
 19. Pizzo P. Cell calcium: Mitochondria: function and disease. *Cell Calcium.* 2021;96:102370. doi: 10.1016/j.ceca.2021.102370
 20. Liu R, Xu C, Zhang W, et al. FUNDC1-mediated mitophagy and HIF1 α activation drives pulmonary hypertension during hypoxia. *Cell Death Dis.* 2022;13(7):634. doi: 10.1038/s41419-022-05091-2
 21. Pan C, Liu L, Xie JF, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Challenge for Diagnosis and Therapy. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(10):1220-4. doi: 10.4103/0366-6999.228765
 22. Ebanks B, Katyal G, Taylor C, et al. Mitochondrial Haemoglobin Is Upregulated with Hypoxia in Skeletal Muscle and Has a Conserved Interaction with ATP Synthase and Inhibitory Factor 1. *Cells.* 2023;12(6):912. doi: 10.3390/cells12060912
 23. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(2):85-100. doi: 10.1038/s41580-019-0173-8
 24. Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, et al. Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5703. doi: 10.3390/ijms22115703
 25. Li HS, Zhou YN, Li L, et al. HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria. *Redox Biol.* 2019; 25: 101109. doi: 10.1016/j.redox.2019.101109
 26. Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiol Rev.* 2022;102(2):893-992. doi: 10.1152/physrev.00041.2020
 27. Rossi A, Pizzo P, Filadi R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: A functional triangle in bioenergetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(7):1068-78. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.10.016
 28. Foo J, Bellot G, Pervaiz S, et al. Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection. *Trends Microbiol.* 2022;30(7): 679-92. doi: 10.1016/j.tim.2021.12.011
 29. Pan S, Conaway S Jr, Deshpande DA. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch Biochem Biophys.* 2019;663:109-19. doi: 10.1016/j.abb.2019.01.002
 30. Young M, DiSilvio B, Rao S, et al. Mechanical Ventilation in ARDS. *Crit Care Nurs Q.* 2019;42(4):392-9. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000279
 31. Wawrzyniak IC, Rios S, Almeida J. Weaning from Mechanical Ventilation in ARDS: Aspects to Think about for Better Understanding, Evaluation, and Management. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:5423639. doi: 10.1155/2018/5423639
 32. Eyenga P, Roussel D, Rey B, et al. Mechanical ventilation preserves diaphragm mitochondrial function in a rat sepsis model. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):19. doi: 10.1186/s40635-021-00384-w
 33. Meyer JN, Leuthner TC, Luz AL. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017; 391:42-53. doi: 10.1016/j.tox.2017.07.019
 34. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018;1859(9):940-50. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.09.040
 35. Caldeira DAF, Weiss DJ, Rocco PRM, et al. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:782074. doi: 10.3389/fimmu.2021.782074
 36. Ten VS, Ratner V. Mitochondrial bioenergetics and pulmonary dysfunction: Current progress and future directions. *Paediatr Respir Rev.* 2020;34:37-45. doi: 10.1016/j.prrv.2019.04.001
 37. Long G, Gong R, Wang Q, et al. Role of released mitochondrial DNA in acute lung injury. *Front Immunol.* 2022;13:973089. doi: 10.3389/fimmu.2022.973089