



Interacción De Los Pulmones Con Otros Órganos Y Sistemas

Naybil Planes Nelson

OBJETIVOS

INTRODUCCIÓN

EJE PULMÓN-CEREBRO

EJE PULMÓN-RIÑÓN

EJE PULMÓN INTESTINO Y PULMÓN-HÍGADO-INTESTINO

FUNCIÓN REGULADORA DEL PULMÓN METABÓLICA, INMUNOLÓGICA Y ENDOCRINA

INTERACCIÓN ENTRE EL PULMÓN Y EL SISTEMA ENDOCRINO

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

Introducción

Los pulmones son los únicos órganos que reciben la totalidad del gasto cardíaco, y a su vez, todo el volumen sanguíneo que pasa por la circulación pulmonar alcanza la circulación sistémica. Están en estrecho y continuo contacto con el medio exterior y con otros órganos internos de nuestro cuerpo. El tejido pulmonar es rico en células del sistema inmunológico y fagocítico mononuclear, y el endotelio pulmonar se constituye en una entidad altamente activa, con funciones bien establecidas en la regulación de la respuesta inflamatoria, inmunológica, metabólica y endocrina.

Dada su ubicación central y anatómicamente cercana e interconectada con el sistema nervioso central, se establecen relaciones bidireccionales de control y autorregulación entre estos dos órganos, que son vitales para el mantenimiento de la salud y la vida.

Del mismo modo se ha establecido tanto en modelos experimentales en animales, como en investigaciones en humanos, la existencia de ejes bidireccionales, muchas veces simultáneos, que interconectan la función pulmonar con la de órganos distantes como el riñón, el intestino, el sistema endocrino. Dichas interconexiones (crosstalk) ocurren a través de complejos mecanismos que implican el intercambio de células, citoquinas, enzimas, elementos proapopticos, hormonas, receptores específicos, entre otros elementos.

El microbioma pulmonar, con importantes efectos moduladores antiinflamatorios, cumple funciones reguladoras tanto en el pulmón como en órganos distantes. Existe una interrelación entre la microbiota pulmonar y la intestinal que ha sido demostrada a través de los últimos años. Se han establecido relaciones fisiopatológicas demostradas entre determinadas entidades pulmonares agudas y crónicas y cambios en la microbiota intestinal y viceversa.

Durante la ventilación mecánica con presión positiva, fundamentalmente si es no protectora, ocurren una serie de fenómenos fisiológicos que se traducen en efectos locales pulmonares y a distancia en diversos órganos.

El pulmón es un órgano complejo, que no solo interviene en la función de la ventilación. La total extensión de su influencia en el normal funcionamiento del organismo, y su papel en los diversos procesos patológicos de los distintos sistemas aún está por dilucidar.

Eje Pulmón-Cerebro

Tanto el cerebro como los pulmones son órganos vitales que juegan roles esenciales para el mantenimiento de la salud y la vida. Estos órganos mantienen una compleja interacción por medio de sofisticadas vías bidireccionales conocidas como el eje pulmón-cerebro.

El cerebro es un órgano con una alta demanda de O_2 y glucosa, de donde obtiene la energía necesaria para los procesos metabólicos que garantizan su adecuado funcionamiento. La proximidad anatómica y la compleja red de vasos sanguíneos entre los pulmones y el cerebro, facilitan el eficiente transporte de sangre oxigenada, crucial para mantener la homeostasis corporal adecuada.

Los circuitos neuronales básicos para el control de la respiración se hallan en el tallo cerebral (centro respiratorio localizado en bulbo raquídeo y puente), en cambio la respiración voluntaria está determinada por la corteza cerebral, el hipotálamo y otras áreas del cerebro.

El Sistema Nervioso Central y el periférico regulan el ritmo respiratorio ajustando la ventilación alveolar a los requerimientos metabólicos del organismo. Es por esta razón que el pH sanguíneo, las concentraciones de gases sanguíneos como presión arterial de oxígeno y dióxido de carbono, se mantienen prácticamente estables en un sujeto sano independientemente de la actividad física que se realice.

El aire ambiental contiene 21% de oxígeno al nivel del mar ($PO_2 = 21$ kPa), a su paso por las vías respiratorias y alcanzar el nivel de los alveolos pulmonares la PO_2 disminuye a 14 kPa, en la sangre arterial la PO_2 alcanza los 13 kPa, y cuando alcanza el tejido cerebral la PO_2 es de 3.9 kPa. Este gradiente de reducción de oxígeno ambiental al tejido cerebral constituye lo que se denomina la cascada del oxígeno.

El flujo sanguíneo en la sustancia gris cerebral es > 80 mL/100 g/min y en la sustancia blanca oscila de 20 a 25 mL/100 g/min, en promedio el flujo sanguíneo cerebral es de 50 mL/100 g/min. La sustancia gris posee mayor densidad capilar que la blanca por razones metabólicas, ya que las neuronas consumen energía en un grado mayor que las fibras nerviosas. El cerebro adulto consume únicamente glucosa como fuente de energía pero es imprescindible la disponibilidad de oxígeno (existe una relación entre el consumo de glucosa con la utilización del oxígeno: seis moléculas de oxígeno se requieren para la oxidación de cada molécula de glucosa). Entonces de cada 50 mL del flujo sanguíneo por 100 g de tejido nervioso por minuto se extraen simultáneamente 25 micromoles de glucosa y 150 micromoles de oxígeno).

Estos mecanismos son totalmente automáticos y permiten el control de la ventilación pulmonar en el individuo sano a través de las estructuras del SNC, los quimiorreceptores, las concentraciones de gases arteriales (el O₂ y el CO₂) y el pH.

El sistema regulador del equilibrio ácido-base opera para mantener estable el valor del pH. El cerebro desempeña un papel crucial en esta regulación mediante el control de los niveles de CO₂ en la sangre. Ante una caída del pH por debajo de los valores normales, los centros respiratorios del cerebro estimulan un aumento en la velocidad (frecuencia respiratoria) y la profundidad de la respiración (volumen corriente), lo que lleva a un mayor intercambio de gases en los pulmones, contribuyendo a normalizar los valores del pH.

Estos mecanismos fisiológicos se ven alterados en casos de enfermedades parenquimatosas pulmonares, restrictivas u obstructivas que puedan reducir el nivel de oxígeno del aire inspirado, y pueden conducir a alteraciones a nivel neuronal como alteraciones de la memoria, desorientación, delirio, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. (Figura 1)

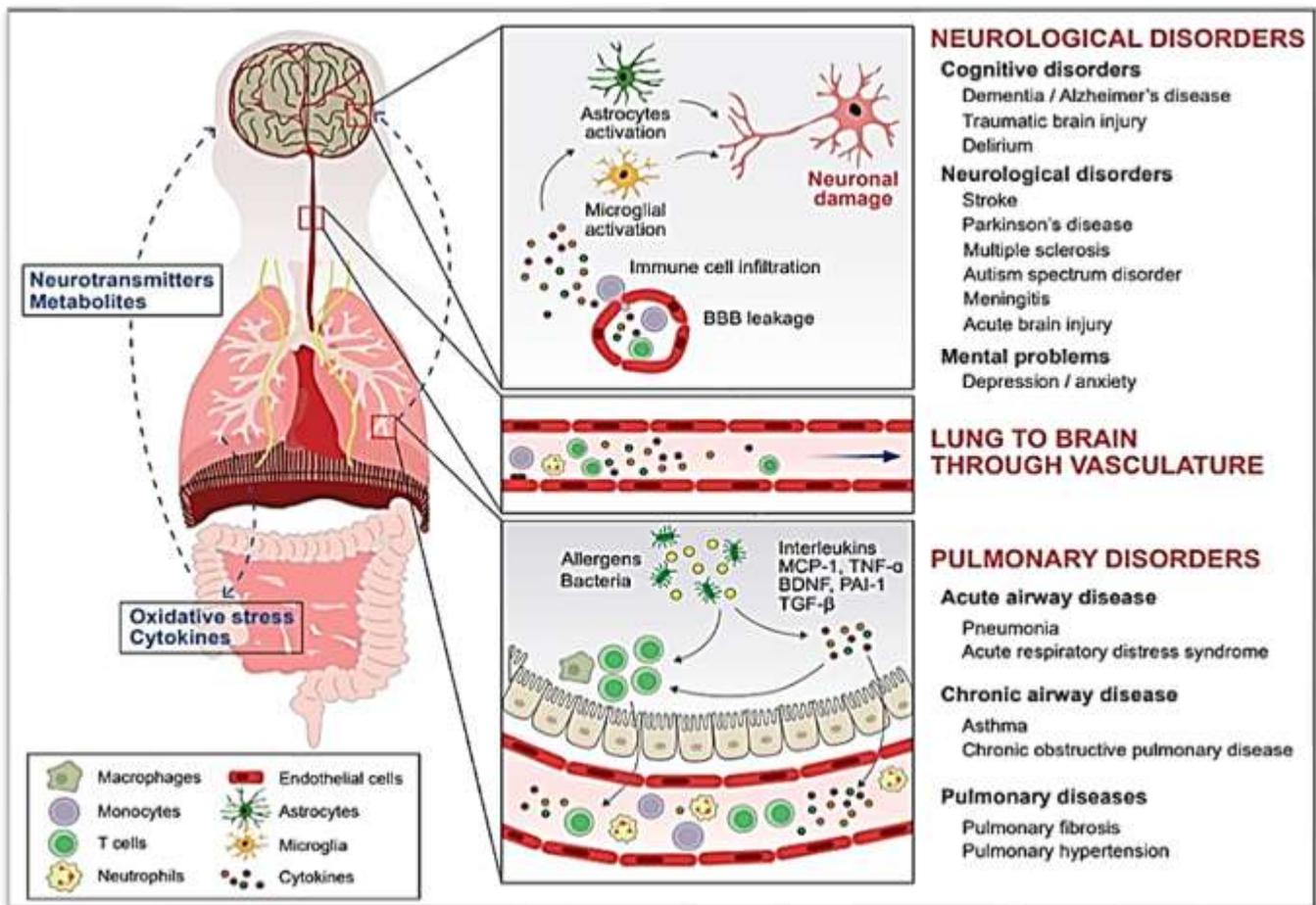


Figura 1: Representación esquemática del eje Pulmón-cerebro, destacando las complejas relaciones entre las patologías inflamatorias pulmonares y la disfunción neurológica.

Los niveles elevados de CO₂ secundario al deterioro de la función ventilatoria, como puede verse en enfermedades pulmonares agudas o crónicas (la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis quística (FQ), entre otros), causan directamente un incremento en la vasodilatación arterial cerebral, fenómeno conocido como vasoreactividad cerebral al CO₂, con el consecuente aumento del volumen sanguíneo intracraneal y de la Presión Intracraneal (PIC). Esta respuesta fisiológica, en presencia de una compliance cerebral limitada, eventualmente tendrá un efecto nocivo directo sobre las neuronas causando edema cerebral y un mayor incremento de la PIC.

A pesar de que el cerebro mantiene un alto grado de privilegio inmunológico, sigue siendo vulnerable a las respuestas inflamatorias sistémicas incitadas por la inflamación pulmonar debido a exposiciones ambientales.

El mecanismo por el cual se producen estos eventos se describe a través de tres vías principales:

A) la vía humoral, que consiste en el reclutamiento de monocitos o macrófagos en los pulmones, lo cual incrementa los niveles de los mediadores inflamatorios que pueden alcanzar directamente el Sistema Nervioso Central a través de la circulación. Se ha observado que los pacientes con enfermedades pulmonares que presentan perfiles específicos de citocinas desarrollan determinados trastornos neurológicos.

En infecciones pulmonares como las neumonías, se encuentran niveles elevados de citocinas inflamatorias en el tejido del hipocampo cerebral junto con un aumento de la microgliosis y la astrogliosis debido a la disminución de la integridad de la Barrera Hemato-Encefálica (BHE). En pacientes con SDRA, el ARNm relacionado con Caspasa-1 (enzima convertidora de interleucina-1- b, responsable de la maduración de la pro-interleucina-1- b a su forma proinflamatoria y biológicamente activa), IL-1 β e IL-18 está elevado, lo que mediado por cambios agudos en el flujo sanguíneo cerebral y deterioro de la integridad de la barrera hemato-encefálica, podría dar lugar a enfermedades neurodegenerativas. Las tetraciclinas, y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno, naproxeno y aspirina suprimen la activación de la caspasa-1, por lo que pueden aliviar varios trastornos neurológicos asociados a este mecanismo, incluidos el accidente cerebrovascular, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson (EP).

Los pacientes con EPOC tienen un alto riesgo de accidente cerebrovascular, especialmente después de la exacerbación, y presentan altos niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). PAI-1 es un inhibidor de la fibrinólisis, por lo que contribuye de forma variable a la obstrucción al flujo

sanguíneo cerebral y por tanto predispone a estos pacientes a la instauración de accidentes cerebrovasculares isquémicos.

B) la vía neural, que se basa en la existencia de la conexión existente entre el cerebro y los núcleos del tracto solitario por medio de las vías aferentes del nervio vago, permitiendo que las citocinas derivadas de los pulmones lleguen al cerebro y potencialmente alteren la homeostasis cerebral.

C) la vía celular, que expresa que la inflamación pulmonar aguda desencadena el reclutamiento de células inmunitarias, como los neutrófilos y los eosinófilos, que activan los macrófagos pulmonares. Estas células potencialmente conducen a más respuestas inmunitarias al producir células inmunitarias adicionales desde la médula ósea a través de la secreción de factor estimulante de colonias de granulocitos de las vías respiratorias inducida por IL-17 y TNF- α . También es estimulada la liberación de proteína-1 quimiotáctica de monocitos a nivel cerebral, que a su vez incrementa el reclutamiento de monocitos activados a nivel de sistema nervioso central y periférico. La afluencia de células inmunitarias en el torrente sanguíneo puede provocar una inflamación generalizada y provocar que el cerebro sea más susceptible a la inflamación. Por ejemplo, la probabilidad de desarrollo de un accidente cerebrovascular en pacientes con asma se correlaciona con la población de estas células inmunitarias en la sangre, lo que indica que la inflamación pulmonar aguda puede provocar daño cerebral. (Tabla 1).

La neumonía bacteriana presenta un impacto variable en el desarrollo de distintos tipos de deterioro neurológico como delirio, demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular y demencia no especificada, dependiendo de los tipos de bacterias; siendo que *Haemophilus* tiene un riesgo 3,8 veces mayor para la EA y *Staphylococcus* tiene un riesgo 5,4 veces mayor para la demencia vascular.

Tabla 1: Relación entre principales patologías pulmonares y su expresión neurológica a través de las diferentes vías fisiopatológicas

Enfermedad pulmonar	Mecanismo fisiopatológico	Co-ocurrencia de los trastornos neurológicos en humanos
Común	Hipoxia	Delirium, demencia, Enfermedad de Alzheimer, injuria cerebral aguda, infarto cerebral hemorrágico, injuria cerebral hipóxico-isquémica, deterioro cognitivo, epilepsia
	Inflamación sistémica que puede provocar neuroinflamación	Delirium, demencia, Enfermedad de Alzheimer, injuria cerebral aguda, infarto cerebral hemorrágico, injuria cerebral hipóxico-isquémica, epilepsia, deterioro cognitivo, depression y ansiedad
Neumonía	Alteración de la barrera hemato-encefálica	Delirium, demencia, Enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular
	infecciones secundarias o directas que debilitan el sistema inmunitario a través de la neumonía	Delirium
	Infección bacteriana inducida por agentes infecciosos	Meningitis
Acute respiratory distress syndrome	Alteración de la barrera hemato-encefálica	Injuria cerebral aguda, accidente cerebrovascular hemorrágico, lesión cerebral hipóxico-isquémica, deterioro cognitivo
	Disfunción vascular cerebral y cambios en el flujo sanguíneo cerebral	Edema cerebral, accidente cerebrovascular hemorrágico, Enfermedad de Alzheimer, delirium, accidente cerebrovascular, lesión cerebral hipóxico-isquémica
	Tormenta de citoquinas	Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica
Asma Bronquial	Edema vascular y cambios en el flujo sanguíneo al cerebro	Deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular
	Alteración en las conexiones sinápticas	Trastorno del espectro autista, deterioro cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer
	Liberación de hormonas de estrés y activación de regiones cerebrales involucradas en la respuesta al estrés	Accidente cerebrovascular
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Cambio en la estructura cerebral inducido por el estrés oxidativo crónico	Deterioro cognitivo, depresión y ansiedad, demencia
Asociación genética Enfermedad de Alzheimer		
	Alteración de la barrera hemato-encefálica	Depresión y ansiedad, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer

Bacterial pneumonia has a variable impact on the development of different types of neurological impairment such as delirium, dementia, Alzheimer's disease (AD), vascular dementia and unspecified dementia, depending on the types of bacteria; Haemophilus has a 3.8 times higher risk for AD and Staphylococcus has a 5.4 times higher risk for vascular dementia.

Impacto del microbioma pulmonar en el cerebro

El cuerpo humano no está compuesto únicamente por células humanas, sino que cuenta con entre 10 y 100 billones de células pertenecientes a la microbiota. Los pulmones fueron considerados durante mucho tiempo como órganos estériles hasta que Hilty en 2010, utilizando técnicas independientes del cultivo, demostró lo contrario. La microbiota estimada en los pulmones humanos es de aproximadamente 10¹¹ células y es una comunidad diversa de microorganismos como bacterias, virus y hongos.

La composición bacteriana en el lóbulo superior izquierdo del pulmón, detectada a través de la reacción en cadena de la polimerasa 16S rRNA, es distinta de la microbiota nasal y faríngea, con una mayor abundancia de especies de Haemophilus. Los filos de bacterias abundantes son Firmicutes y Bacteroidetes, similares al microbioma intestinal.

Existe una fuerte asociación entre los cambios en el microbioma pulmonar y la inflamación del SNC llegando a influir en la susceptibilidad de este a las enfermedades autoinmunes. Bacterias como Firmicutes y Bifidobacterium, se detectan con menos frecuencia en personas mayores o pacientes con Enfermedad de Alzheimer o Enfermedad de Parkinson. Aún no queda totalmente esclarecido el mecanismo por el cual la microbiota pulmonar y sus metabolitos pudieran ejercer un efecto protector ante enfermedades neurodegenerativas.

En resumen, la proximidad anatómica entre las estructuras cerebrales y los pulmones permiten que las citoquinas derivadas de este último alcancen el cerebro alterando su homeostasis. La coexistencia de alteraciones neurológicas en pacientes con enfermedades respiratorias agudas o crónicas y los recientes hallazgos relacionados con el microbioma pulmonar realzan la estrecha interacción entre los pulmones y el cerebro en condiciones fisiológicas y patológicas, razón por la cual es altamente recomendado la evaluación cognitiva en esta población en específico. Además, comprender y abordar el eje pulmón-cerebro presenta nuevas oportunidades terapéuticas para las enfermedades pulmonares y neurológicas.

Así como los trastornos pulmonares tienen repercusión neurológica relevante, es notorio también el hecho de que las lesiones cerebrales agudas causen desórdenes ventilatorios. Un ejemplo clásico es la lesión cerebral traumática en que el edema pulmonar neurogénico es la principal complicación respiratoria grave. El primero en describir la relación entre lesión traumática cerebral y edema pulmonar fue Brown-Sequard en 1871 durante un experimento en que lesionaba las estructuras pontinas de cerdos de Guinea ocasionando hemorragias y edema pulmonar.

El exceso de catecolaminas que acompaña la injuria cerebral aguda de cualquier etiología, produce una regulación positiva de la transducción de señales simpáticas, lo cual provoca un incremento de las presiones venosas pulmonares con el subsecuente trasudado. La respuesta sistémica inflamatoria también desempeña un importante rol en este apartado. La respuesta inflamatoria intracraneal que tiene lugar inmediatamente posterior a la injuria cerebral aguda es mediada por citoquinas pro inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral, que son producidas localmente en el tejido cerebral dañado. Los astrocitos y microgias son la principal fuente de mediadores inflamatorios. La barrera hematoencefálica alterada, con aumento de su permeabilidad, permite su paso a la circulación sistémica.

Adicionalmente existe una sobrecarga simpática causando vasoconstricción. Es por estos mecanismos que ocurre una redistribución del flujo sanguíneo desde la circulación sistémica hacia la circulación pulmonar, resultando en Hipertensión pulmonar, con aumento de la presión hidrostática en el capilar pulmonar. Estos cambios en las presiones pulmonares son responsables de la extravasación de líquido desde el espacio intravascular hacia el alveolo y hacia el espacio intersticial del parénquima pulmonar, ya sea por el mecanismo de las fuerzas de Starling, o por cambios en la permeabilidad de la pared de los capilares.

Eje Pulmón-Riñón

La posición central como también la extensa red capilar pulmonar que recibe la totalidad del gasto cardíaco, permite al pulmón interactuar con otros órganos. Así, los mediadores liberados desde un pulmón dañado pueden afectar remotamente al riñón (interacción pulmón-riñón) e inversamente, el pulmón se encuentra expuesto y responde ante mediadores liberados desde otros órganos como el riñón (interacción riñón-pulmón). En el paciente críticamente enfermo, la comunicación pulmón-riñón se ejerce recíprocamente y de manera simultánea.

De la fisiología aplicada, la entrega de oxígeno (DO_2) a nivel tisular se define como:

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

Donde DO_2 corresponde a la capacidad transportadora de oxígeno, CO es el gasto cardíaco y CaO_2 es el contenido de oxígeno en la sangre arterial. La entrega de oxígeno es directamente proporcional al débito cardíaco (función cardíaca) y al contenido de oxígeno arterial (función pulmonar). Pareciera que el riñón no estuviese involucrado en esta ecuación; no obstante, este órgano es central para la entrega de oxígeno a los tejidos y lo hace a través del control del balance de fluidos (precarga cardíaca, según ley de Starling), la regulación del tono vascular en respuestas a demandas variables de flujo (regulación hormonal mediante sistema renina angiotensina (SRA), poscarga, volumen eyectivo), el balance hidroelectrolítico y ácido-base (regulación del consumo de oxígeno a nivel tisular, desviación de la curva de disociación de la hemoglobina, resistencia vascular y función enzimática) y la producción de eritropoyetina (concentración de hemoglobina, directamente relacionada con la capacidad transportadora de oxígeno).

Interacción pulmón-riñón en la ventilación mecánica:

La influencia de la ventilación mecánica sobre la función renal se puede dividir en tres tipos:

1. Cambios hemodinámicos (interacciones cardiopulmonares)
2. Alteraciones del intercambio gaseoso (PaO_2 y $PaCO_2$)
3. Biotrauma

Independiente del mecanismo principal propuesto, las alteraciones en la respuesta inflamatoria, stress oxidativo y necrosis/apoptosis celular, son importantes componentes de esta intercomunicación.

1. Cambios hemodinámicos (interacciones cardiopulmonares): En 1947 fue demostrado, por primera vez, el efecto de la utilización de la ventilación a presión positiva sobre la perfusión y función renal en individuos sanos. Desde el punto de vista hemodinámico, el uso de la ventilación mecánica con presión positiva puede ocasionar una disminución del retorno venoso, lo que puede originar una caída del débito cardíaco, causando hipotensión arterial. También, determina un aumento de la poscarga ventricular derecha relacionada con el aumento en las presiones intrapulmonares, siendo esto independiente del efecto en el retorno venoso. Igualmente, el aumento de la presión intratorácica ocasiona caída del flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular y débito urinario, con redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal.

Moore y sus colaboradores describieron por primera vez que después de seis horas de uso de ventilación mecánica, la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal se invierte, siendo el flujo de la corteza renal interna mayor que el de la corteza externa a consecuencia de la liberación de agentes vasoactivos.

La interacción entre ventilación mecánica con presión positiva y función renal fue posteriormente examinada extensamente con el uso de presión positiva al fin de espiración (PEEP, por las siglas en inglés de positive end expiratory pressure). En un modelo canino, el uso de 10 cmH₂O de PEEP, ocasionó caída del flujo urinario, de la excreción de sodio y del aclaramiento de creatinina como respuesta a la disminución del débito cardíaco y volumen sanguíneo intratorácico, observándose una redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal, con mantención del flujo sanguíneo total.

2. Alteración en el intercambio de gases: en condiciones de normalidad la combinación de un consumo de oxígeno elevado por el sistema concentrador renal (especialmente asa de Henle y túbulo proximal) y el relativamente bajo flujo sanguíneo renal total, que además pudiera estar invertido en pacientes hipovolémicos, en shock de causa diversa o con soporte ventilatorio mecánico con presión positiva, origina áreas susceptibles a daño hipóxico. Adicionalmente, en el paciente crítico, el desarrollo de hipoxemia grave, provoca por sí solo un aumento de la resistencia vascular renal y la consiguiente disminución del flujo sanguíneo a ese órgano. En modelos experimentales animales se ha demostrado la activación de factores vasoactivos tales como la angiotensina II y endotelina. En contraparte, el óxido nítrico (NO) endógeno juega un rol trascendente en la mantención de la hemodinamia renal basal.

El nivel de dióxido de carbono también afecta la regulación del tono vascular renal, de modo que la hipercapnia se correlaciona inversamente con el flujo sanguíneo renal. Existe un primer mecanismo directo por medio de la liberación de noradrenalina que es un potente vasoconstrictor. El otro mecanismo indirecto, ocurre por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona en respuesta a la caída del flujo sanguíneo renal, provocada por la vasodilatación sistémica por los niveles elevados de CO₂. Estos cambios observados con la hipercapnia son independientes de los cambios ocurridos con la presión arterial de oxígeno.

3. Biotrauma: Existe una estrecha relación entre ventilación mecánica y desarrollo de disfunción renal, la cual puede ser ocasionada por la enfermedad de base o como consecuencia de la terapéutica empleada (ej. vasopresores, fármacos nefrotóxicos, etc.). Hoy se conoce que la ventilación mecánica puede ser causa directa de daño renal, entidad a la que cada vez se le presta mayor atención y que ha sido reconocida como Lesión Renal Inducida por la Ventilación, VIKI por sus siglas en inglés (ventilator-induced kidney injury).

En pacientes con SDRA, el uso de ventilación mecánica no protectora ocasiona liberación local y sistémica de mediadores proinflamatorios (IL-1, IL-6, IL-8, FNT). Esto se asocia con alteración del tono vascular renal mediado por la liberación de NO, y pérdida de la viabilidad de las células renales epiteliales por medio de la liberación de agentes proapoptóticos como caspasa-3, entre otros. Existe también en estos pacientes un incremento en la expresión renal de la endotelina-144 y de la óxido nítrico sintetasa endotelial, responsables de la fuga microvascular en el parénquima renal.

Modelos experimentales en ratas mostraron que el plasma de los animales ventilados de esta forma deletérea ocasionó apoptosis tubular renal en animales sanos en una mayor magnitud que el plasma de los animales ventilados bajo una modalidad protectora. En conejos sometidos a ventilación no protectora, se demostró la presencia de apoptosis tubular renal y de marcadores bioquímicos de disfunción renal, apoyando la asociación causal entre la ventilación mecánica y el desarrollo de daño renal remoto

4. Mecanismos Neurohumorales: Los mecanismos anteriormente mencionados solo explican parcialmente los efectos de la ventilación mecánica en el desarrollo de oliguria y disfunción renal. La estimulación de vías simpáticas y hormonales también juegan un rol significativo en la fisiopatología de la Lesión Renal Inducida por la Ventilación Mecánica.

El uso de ventilación mecánica tiene efectos en el sistema simpático, eje renina-angiotensina, en la liberación no osmótica de vasopresina (ADH) y en la producción del péptido natriurético auricular (PNA). La activación de estas vías neurohormonales resultarán en el desarrollo de oliguria.

La ventilación mecánica ocasiona un aumento del tono simpático, lo cual activa secundariamente SRA, con la consecuente caída del flujo sanguíneo renal, filtración glomerular y finalmente aparición de oliguria. El aumento de la liberación de ADH es de naturaleza multifactorial y la evidencia sugiere que se debe, en parte, a un menor estiramiento y presión transmural auricular, debido a la depleción absoluta o relativa del componente intravascular, asociado al uso de ventilación mecánica. Esto se ve confirmado por la rápida restauración de la diuresis y natriuresis al retirar la ventilación mecánica.

Sin embargo, el aumento de la osmolaridad urinaria no es frecuente de encontrar en los pacientes ventilados, lo que nos indica que el incremento de la secreción de ADH no es el principal mecanismo responsable de la disminución de la diuresis.

El otro mecanismo supone la supresión de la liberación del PNA. Se ha demostrado en modelos experimentales animales que existe un descenso en los niveles plasmáticos de PNA con el inicio de la ventilación mecánica.

Interacción Riñón-Pulmón

El concepto de pulmón urémico fue descrito por Lange hace más de un siglo y sus hallazgos radiológicos fueron señalados tres décadas después. El epitelio alveolar comparte características con el epitelio tubular renal, específicamente en lo referente a su polarización (apical-basolateral), localización de los canales de agua, transportadores iónicos y a la existencia de adhesión entre células epiteliales mediante el complejo tight junction.

Tradicionalmente, se considera que la sobrecarga de fluidos ocasionada por la Insuficiencia renal aguda (IRA) es la causa del compromiso pulmonar, obviamente, el exceso de líquidos ocasiona un aumento de la presión hidrostática del capilar pulmonar (edema cardiogénico) y alteración del intercambio gaseoso. Sin embargo, la IRA origina además, directamente, inflamación pulmonar y alteraciones en los transportadores epiteliales de sal y agua.

La lesión renal aguda está asociada a daño epitelial y edema pulmonar mediado por productos derivados de macrófagos, alcanzando la mayor permeabilidad a las 48 horas. Los canales de Na⁺ y la Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-adenosinatrifosfatasa, componentes del sistema activo de transporte de absorción de Na⁺,

son muy importantes para oponerse a la acumulación de líquido en los pulmones y operan como un factor de seguridad antiedema. Ante fenómenos de isquemia-reperfusión, ocurre una regulación negativa de los canales de Na⁺, de la Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾ATPasa y de aquaporina-5 por perpetuación de la lesión endotelial (lesión post perfusión), lo que finalmente resulta en un menor aclaramiento del fluido alveolar y edema pulmonar. Es por este mismo mecanismo que se produce un incremento del edema pulmonar mediante la administración de amiloride (bloqueador de canal de Na) u ouabaína (bloqueador la Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPasa. En caso de persistir el daño endotelial asociado con isquemia-reperfusión, los procesos de transporte, incluso si son operativos, son insuficientes para prevenir la acumulación continua de fluido alveolar y formación de edema pulmonar.

La IRA isquémica provoca cambios inflamatorios en el pulmón, con activación de factores de transcripción como es el factor nuclear kappa-beta (FN- κB). En estudios experimentales de IRA isquémica se observa un incremento de citoquinas circulantes (FNT, IL-1, IL-6), y leucocitos activados, que posteriormente infiltran, entre otros órganos, el parénquima pulmonar. Se evidenció en un modelo animal pediátrico de isquemia-reperfusión renal un incremento significativo del agua extravascular pulmonar, siendo este de un inicio precoz. Se ha demostrado en ratones el efecto protector, en la falla respiratoria inducida por IRA, de la citoquina antiinflamatoria hormona-estimulante de melanocitos (MSH), la cual disminuye los niveles de citoquinas inflamatorias, producción de NO y expresión de moléculas de adhesión de neutrófilos.

Finalmente, se ha demostrado que tanto la isquemia renal bilateral como la nefrectomía alteran la expresión génica a nivel pulmonar, del gen de la enzima convertidora de angiotensina.

En resumen, la combinación de efectos de la IRA isquémica se traduce en un pulmón edematoso, inflamado y con una variable predisposición para enfrentar un potencial segundo daño.

La ventilación mecánica en el paciente con SDRA mediante el uso de una estrategia protectora pulmonar debe mantener un adecuado intercambio gaseoso además de evitar el descenso del flujo sanguíneo renal y reducir el incremento de los mediadores inflamatorios y proapoptóticos. Este modelo conceptual puede dar origen a nuevas estrategias terapéuticas a considerar en el paciente con Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).

Eje Pulmón-Intestino

Los microorganismos que habitan tanto en el intestino como en el pulmón viven de manera mutualista con el huésped, beneficiándose de un microambiente estable y rico en nutrientes. Cada vez es mayor la evidencia que explica el papel fundamental de los microbiomas para mantener la homeostasis del sistema inmunitario. En la microbiota intestinal, predominan los Bacteroidetes y los Firmicutes (Tabla 2 y 3), mientras que en el pulmón predominan los Bacteroidetes, los Firmicutes y las Proteobacterias (Tabla 4). Sin embargo, en términos de nivel de especie, son significativamente diferentes. La comunidad más grande y diversa del microbioma de los mamíferos cuenta con alrededor de 10¹⁴ bacterias y se encuentra en el tracto intestinal. La evidencia emergente ha revelado que la disbiosis de la microbiota intestinal está asociada con varias enfermedades crónicas locales y distantes. Una comunidad microbiana equilibrada en el intestino es de gran importancia para la función inmunitaria, pulmonar y la salud en general.

Tabla 2: Características generales de la microbiota del intestino delgado y grueso en sujetos adultos sanos.

Intestino Delgado	Intestino Grueso
Baja densidad microbiana	Alta densidad microbiana
Baja densidad poblacional	Alta densidad poblacional
Abundan microorganismos aerotolerantes	Abundan microorganismos anaerobios
Predominio de lactobacilos/ Escasas bifidobacterias	Escasos lactobacilos/ Abundantes bifidobacterias
Mayor función inmune/ Menor función metabólica	Menor función inmune/ Mayor función metabólica

Tabla 3: Conformación de la microbiota intestinal en sujeto adulto sano

Dominio	Reyno	Filo	Ejemplos
Archaea	Archaea	Euryarchaeota	Methanogenic microorganisms
Bacteria	Bacteria	Proteobacteria	E. coli (gut), Helicoacter (stomach)
		Firmicutes	Lactobacillus, Staphilococcus, Streptococcus (small intestine), Faecalibacterium, Ruminococcus, Clostridium, Roseburia (large intestine)
		Bacteroidetes	Bacteroides, Prevotella
		Actinobacteria	Bifidobacterium
		Verrucomicrobia	Akkermansia
Eukariota	Protista	Amoebozoa	Amoebas
	Fungi	Ascomycota	Candida

Tabla 4: Localización y composición de la microbiota del sistema respiratorio en sujetos adultos sanos.

Localization	Strain
Narinas anteriores	Staphylococcus spp.
	Propionibacterium spp.
	Corynebacterium spp.
	Moraxella spp.
	Streptococcus spp.
Nasofaringe	Moraxella spp.
	Staphylococcus spp.
	Corynebacterium spp.
	Dolosigranulum spp.
	Haemophilus spp.
	Streptococcus spp.
Orofaringe	Streptococcus spp.
	Neisseria spp.
	Rothia spp.
	Veillonella spp.
	Prevotella spp.
	Leptotrichia spp.
Pulmones	Prevotella spp.
	Veillonella spp.
	Streptococcus spp.
	Tropheryma Whipplei

La microbiota intestinal afecta a la inmunidad pulmonar a través de una comunicación cruzada (crosstalk) vital que se conoce como eje intestino-pulmón (Figura 2). Este eje permite el paso de endotoxinas, metabolitos microbianos, citocinas y hormonas al torrente sanguíneo, conectando el nicho intestinal con el pulmonar. El eje intestino-pulmón es bidireccional. Cuando la inflamación se produce en el pulmón, el eje pulmón-intestino puede inducir cambios en la microbiota intestinal y viceversa.

Durante la ventilación mecánica no protectora, se liberan una serie de citoquinas proinflamatorias que ocasionan apoptosis epitelial en el intestino, expresión de la conversación cruzada entre órganos distantes (crosstalk).

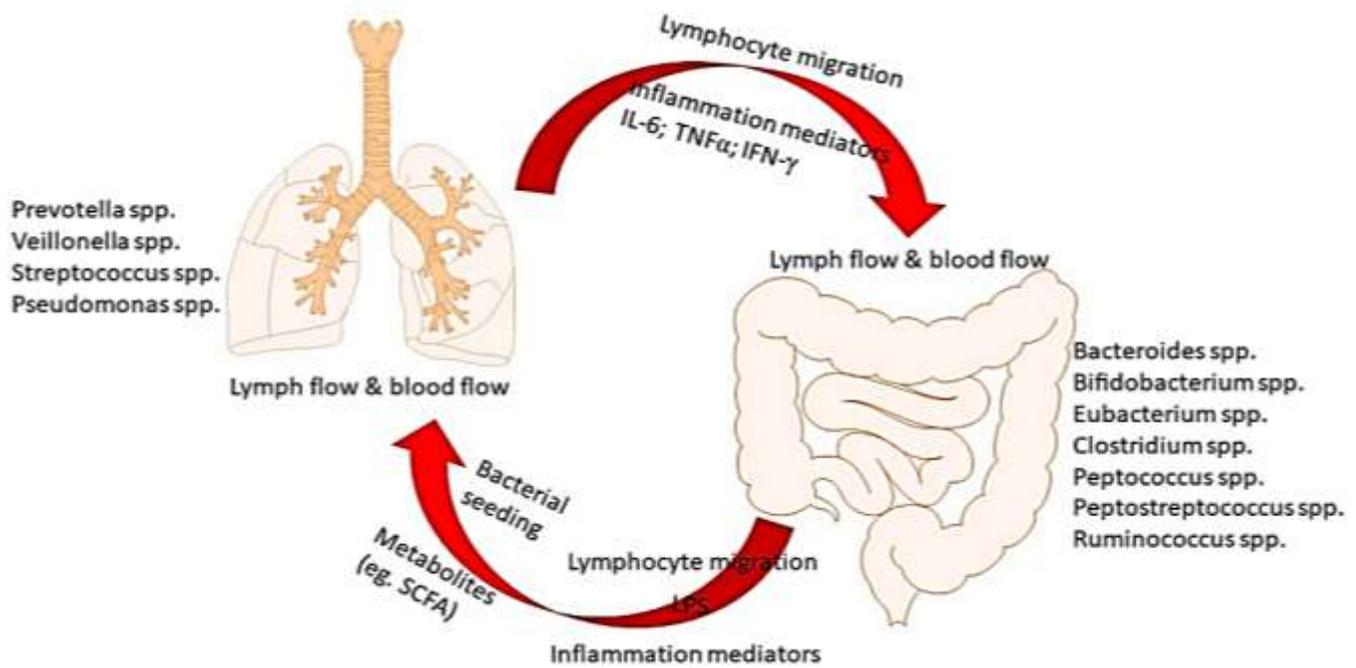


Figura 2: Representación esquemática de la microbiota pulmonar y del intestino, así como sus complejas interacciones que son bidireccionales y simultáneas.

Papel del eje Intestino-Pulmón en la patogénesis de las enfermedades pulmonares

Cada vez más estudios indican que las alteraciones en las especies microbianas intestinales y sus metabolitos se han relacionado con cambios en las respuestas inmunitarias y la inflamación, así como con el desarrollo de patologías pulmonares diversas agudas y crónicas.

El riesgo de desarrollar enfermedad alérgica de las vías respiratorias aumenta debido a los cambios causados por los antibióticos en la microbiota intestinal en los primeros años de vida, lo que facilita nuestra comprensión de los vínculos existentes entre la exposición a la microbiota intestinal y la alergia en las vías respiratorias. En sentido contrario, las alteraciones intestinales también son frecuentes en individuos con enfermedades pulmonares como la alergia, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística y el cáncer de pulmón.

Los mecanismos por los que la microbiota intestinal influye en las respuestas inmunitarias y en la inflamación de los pulmones, y viceversa, están siendo objeto de un amplio estudio. La participación de subconjuntos de células T reguladoras y receptores tipo Toll (TLR), citocinas y mediadores de la inflamación, proteína D surfactante y varios otros factores han sido propuestos como algunos de los mecanismos subyacentes, pero se desconocen muchos detalles aún. Los procesos inflamatorios se propagan de los pulmones a otros órganos a través de citocinas y células inmunitarias activadas. Del

mismo modo, el ácido paraaminobenzoico (PABA) o ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la microbiota intestinal, o las propias citocinas, pueden llegar hasta el pulmón y regular algunas de sus funciones. Está bien documentado que la exposición al carbono y al ozono, o las infecciones virales que provocan inflamación pulmonar, pueden influir en la composición del microbioma intestinal a través del estrés oxidativo, lo que resulta en una mayor producción de AGCC por parte de los microbios intestinales. En consecuencia, puede considerarse la existencia de una posible mediación en el pulmón por parte del intestino durante la inflamación.

Sobre esta base fisiopatológica se han intentado nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la manipulación del microbioma intestinal mediante antibióticos, probióticos, prebióticos, productos naturales o dietas en diversas enfermedades pulmonares mediante estudios clínicos y de laboratorio.

Pulmones e intestino, además, son órganos que están en continuo contacto e intercambio con el ambiente externo y ambos poseen sistemas inmunológicos innatos y adaptativos. Los pulmones humanos comprenden un 38% de células inmunitarias, que abarcan las células B (0,8%), células plasmáticas (0,3%), TCD4 (3,6%), TCD8 (5,0%), NK (2,9%), células dendríticas (entre 0,1 y 1,6%), macrófagos alveolares (11,7%), monocitos (entre 1,5 y 4,8%) y mastocitos (1,1 %). De forma similar el intestino humano adulto posee células B (9,0%), TCD4 (2,9%), TCD8 (2,3%), NK (0,5%), células dendríticas (0,7%), macrófagos (1,6%), monocitos (0,3%) y mastocitos (0,1%).

Comparativamente, los pulmones poseen una mayor proporción que el intestino de linfocitos TCD8 y menor de Linfocitos B; y mayor población de células mieloides. A pesar de estas diferencias, ambos órganos tienen funciones inmunológicas similares y comparten sistemas inmunes asociados a las mucosas que pueden desarrollar órganos linfoides terciarios en respuesta a inflamación crónica, como son las placas de Peyer en el intestino y tejidos linfoides asociados a los bronquios. En el pulmón y en el intestino se produce inmunoglobulina A través de las células B, y albergan células B de memoria, que son ventajosas para la protección a largo plazo y las respuestas rápidas a los antígenos que ya son familiares.

En el marco de determinadas afecciones inflamatorias pulmonares, se produce disbiosis de la microbiota pulmonar. Este hallazgo ha sido de particular importancia en el cáncer de pulmón, donde se han propuesto microbiomas específicos como biomarcadores para predecir metástasis. El microbioma orofaríngeo, pulmonar e intestinal, puede propagarse a otros órganos, y los metabolitos del mismo, junto con las células inmunitarias activadas y las citocinas secretadas, pueden afectar a otros sistemas.

Asma Bronquial y Microbioma intestinal

El asma es una enfermedad respiratoria crónica muy común, que afecta a personas de todas las edades, pero generalmente comienza en la infancia y tiene múltiples fenotipos con diferentes características fisiopatológicas y clínicas. Desde que fue reconocida la participación de la inmunidad en la patogénesis del asma, así como la participación de subconjuntos de células T reguladoras, se planteó la hipótesis de un vínculo entre los microbios intestinales y la alergia.

En un estudio, se detectó ADN bacteriano aislado de las muestras de heces de 92 niños diagnosticados con asma y 88 niños sanos. Se encontró que *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii* estaban disminuidas en el grupo de asma en comparación con el grupo sano. Ambas especies bacterianas pueden suprimir la inflamación a través de la modulación de los metabolitos secretados, como el aumento de IL-10 y la disminución de IL-12. Los niveles de factores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6) en el suero periférico de los niños con asma, fueron significativamente más altos que los de los controles. En particular, la PCR se correlacionó positivamente con la carga total de bacterias, lo que indica que con el aumento de los niveles de factores inflamatorios en el suero periférico, la probabilidad de disbiosis intestinal y síntomas gastrointestinales aumentará en los niños con asma.

En adultos con asma diagnosticada existen relaciones significativas entre la composición de la microbiota intestinal, la sensibilización a los aeroalérgenos y la función pulmonar en asmáticos. Es notable la reducción del contenido total de los ácidos grasos y de las concentraciones absolutas de los ácidos específicos de cadena corta (acetato, butirato y propionato), así como el contenido de isoácidos en las heces de estos pacientes en comparación con los controles normales.

Los microbios, las sales biliares y otros estímulos inmunitarios del tracto digestivo podrían desempeñar un papel vital en la inmunidad de la mucosa del sistema respiratorio. El epitelio controla las actividades inmunitarias respiratorias locales que también están mediadas por la linfopoyetina del estroma tímico, IL-25 e IL-33, facilitando así el desarrollo del asma. El microbioma intestinal contribuye a la generación de células T reguladoras, lo que hace que el pulmón sea más susceptible a los alérgenos orales. Las células T reguladoras generadas en la periferia, conocidas como T-reguladoras inducidas (iT-reg), se estimulan predominantemente en la lámina mesentérica propia, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos del intestino delgado y grueso. Cada vez hay más evidencia que sugiere que el microbioma intestinal desempeña un papel importante en la coordinación de la inmunidad innata y adaptativa que interviene en el desarrollo del asma.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y eje Pulmón-Hígado-Intestino

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria que causa obstrucción crónica al flujo de aire como resultado de la exposición prolongada a contaminantes, principalmente el tabaco. El eje intestino-hígado-pulmón desempeña un papel vital en la patogénesis de la EPOC. El hígado es un órgano clave para orquestar la inmunidad innata en el intestino y el pulmón, a través de la generación de citocinas inflamatorias y mediadores.

Los mediadores inflamatorios sistémicos elevados debidos a la respuesta inmunitaria innata hiperactiva, como la proteína C reactiva (PCR) y la IL-6, contribuyen directamente tanto a la morbilidad como a la mortalidad en la EPOC. La IL-6 activa la respuesta inmunitaria innata para mantener la inflamación sistemática como parte del sistema inmunitario normal en respuesta al tabaquismo o a la exposición repetida a la invasión bacteriana. En respuesta a la IL-6 sérica elevada, se generan proteínas de fase aguda como la PCR en el hígado. (Figura 3).

Una dieta rica en fibra se asoció con un menor riesgo de EPOC y una mejor función pulmonar.

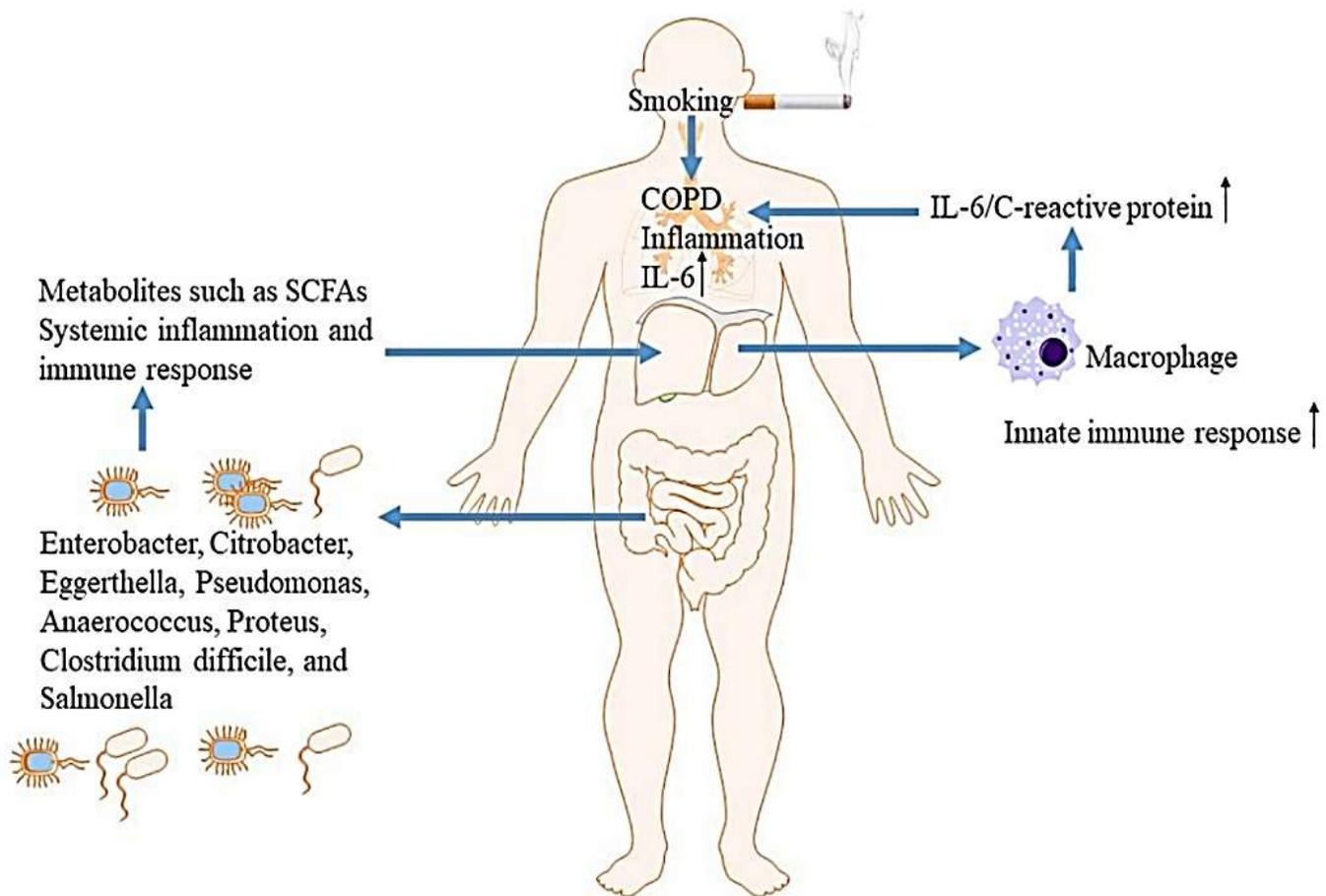


Figure 3: Schematic representation of the interaction between the components of the Lung-Liver-Gut axis in COPD

La microbiota intestinal de los pacientes con EPOC se caracteriza por la presencia de representantes de las Proteobacterias, como *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter*, *Eggerthella*, *Pseudomonas*, *Anaerococcus*, *Proteus*, *Clostridium difficile* y *Salmonella*. En un modelo de rata con EPOC generada por exposición al humo del cigarrillo durante 6 meses, se observaron cambios estructurales y disfuncionales en la barrera de la mucosa intestinal, asociados con el agravamiento de las respuestas inflamatorias intestinales y pulmonares.

Cáncer de pulmón y microbiota intestinal

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias malignas más mortales y con un incremento vertiginoso de la morbilidad en todo el mundo. El aumento de los niveles de *Enterococcus* spp. y la disminución de los niveles de *Bifidobacterium* spp. y *Actinobacteria* spp. se asocian con el cáncer de pulmón. Además, el deterioro de la función normal del microbioma intestinal repercute en la rápida progresión del cáncer de pulmón.

En estudio realizado, se encontraron niveles más bajos de *Dialister*, *Enterobacter*, *Escherichia-Shigella*, *Fecalibacterium* y *Kluyvera*, pero niveles más altos de *Veillonella*, *Bacteroides* y *Fusobacterium* en comparación con los de los controles.

En pacientes con cáncer de pulmón, tras recibir tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 (proteína de muerte celular programada), se observa una variación en la microbiota intestinal que se correlaciona directamente con el riesgo de desarrollar diarrea crónica. *Phascolarctobacterium*, *Bacteroides* y *Parabacteroides* fueron los microbios que se encuentran en mayor abundancia, mientras que *Veillonella* spp. se encuentra en significativamente menor densidad en aquellos pacientes que no presentan diarrea.

Función Reguladora Del Pulmón

Metabolica, Immunologica Y Endocrina

Endotelio pulmonar

El endotelio pulmonar está formado por una monocapa celular heterogénea que cubre la superficie luminal de toda la vasculatura pulmonar. Como tal, esta capa celular se encuentra en una interfaz crítica entre la sangre, las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. Las células endoteliales pulmonares pueden producir y secretar mediadores, mostrar receptores de superficie, moléculas de adhesión celular, y metabolizar hormonas circulantes para influir en el tono vasomotor, la inflamación local y sistémica y las funciones de coagulación. De esta forma intervienen activamente produciendo vasodilatación, desagregación plaquetaria y activando mecanismos antiinflamatorios. El endotelio también actúa como una barrera selectiva semipermeable que regula el intercambio de gases, fluidos, solutos y células entre el plasma y el espacio intersticial.

El endotelio pulmonar, históricamente considerado una barrera pasiva, es ahora reconocido como un tejido metabólicamente activo con múltiples funciones regulatorias.

Función reguladora del endotelio pulmonar

La circulación pulmonar recibe la totalidad del gasto cardíaco, y posteriormente el 100% de este volumen sanguíneo es vertido hacia la circulación periférica. Con esto pretendemos resaltar el hecho de que las transformaciones metabólicas que se producirán en la circulación pulmonar, alcanzarán todo el organismo donde tendrán lugar sus efectos. Adicionalmente, por la propia anatomía pulmonar, el medio ambiente externo se pone en contacto con las células de los capilares alveolares por medio de la función de la ventilación, posibilitando que los factores externos incidan en la bioquímica interna con consecuencias farmacodinámicas.

Como consecuencia de estos procesos metabólicos en el pulmón, pueden obtenerse tres resultados posibles:

- A) Activación
- B) Inactivación
- C) No cambio

A) La activación implica que el producto metabólico final sea más activo que el sustrato que entra a la circulación pulmonar. En este caso tenemos la conversión de Angiotensina I, un decapeptido inactivo, en Angiotensina II, un octapeptido altamente activo, por la enzima convertidora, que presenta su mayor concentración en los pulmones; de modo que hasta un 40% del Angiotensina I es convertida en Angiotensina II en un solo paso por la circulación pulmonar. La misma enzima convertidora es responsable de la desaparición de las kininas, teniendo la misma enzima como sustratos al vasoconstrictor endógeno más potente (Angiotensina II) y un vasodilatador (Bradikinina).

B) La inactivación un proceso completamente contrario al anterior. Un ejemplo típico lo tenemos con la 5-HT (autacoide vasoactive endógeno y neurotransmisor inhibitorio del Sistema nervioso central) y las prostaglandinas E₂ y F₂ α , que sufren más de un 90% de inactivación durante un único paso por la circulación pulmonar.

C) El No cambio demuestra la selectividad de la función metabólica pulmonar que puede diferenciar entre PGE₂ y PGI₂, para inactivar la primera y no alterar a la segunda, o entre noradrenalina, adrenalina y dopamina, a diferencia de otros órganos como el hígado donde no se produce esta diferenciación (Tabla 5).

El Pulmón como órgano endocrino

Por su ubicación central, el pulmón tiene la capacidad de liberar hacia la circulación periférica sustancias endógenas, comportándose como una glándula endocrina (Tabla 5).

La liberación del Factor de Von Willebrand y de plasminógeno activador celular desde el endotelio pulmonar son ejemplos de esta función.

En situaciones patológicas, la liberación de eicosanoides e histamina del pulmón durante una agresión inmunológica, o de endotoxinas en un estado de injuria aguda, puede agravar una situación de colapso cardiovascular pre-existente.

Dentro de las hormonas vasoactivas pulmonares tenemos el Factor de Activación Plaquetaria (PAF), Factor Relajante del Endotelio (identificado también como Óxido Nítrico NO), y la Endotelina. El PAF liberado fundamentalmente por plaquetas y leucocitos, tiene una importante actividad pro-inflamatoria no relacionada a mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico. La síntesis de PAF puede verse inhibida con el uso de esteroides.

El NO es producido directamente por las células endoteliales. Se ha demostrado que es un potente vasodilatador de la circulación pulmonar.

Las endotelinas son una familia de 21 aminopéptidos que actúan en la regulación del tono vasomotor, la proliferación celular y la producción de hormonas. La endotelina sufre una extensa eliminación de más del 50% en un único paso por la circulación pulmonar.

Tabla 5: Transformaciones metabólicas que se producen en la circulación pulmonar por medio de reacciones de activación, inactivación o captación y No cambio. Relación de sustancias endógenas producidas en el pulmón.

Sustrato	Inactivación	No cambio	Activación	Síntesis de novo
Aminas Biógenas	Serotonina	Adrenalina		
	Noradrenalina	Isoproterenol		
	Dopamina	Histamina		
	Tiramina			
Péptidos y Proteínas	Endothelina-1	Angiotensina II	Angiotensina I	Péptido Natriurético Auricular (en disfunción cardíaca congestiva) Factor de crecimiento de Hepatocitos
	Bradikinina	Oxitocina	Endotelina	
	Encefalina	Vasopresina	Proteína S	
	Péptido Atrial Natriurético	Péptido Intestinal Vasoactivo	Activador Tisular del Plasminógeno	
	Sustancia P			
Eicosanoides y Lípidos	Ácido Araquidónico	Prostaglandina I2 (prostaciclina)	Ácido araquidónico	Prostaglandina I2
	Leucotrienos C4 y D4	Prostaglandina A2		Prostaglandina E2 (liberación)
	Prostaglandinas D2	Tromboxano A2		Prostaglandina F2 α
	Prostaglandinas E1 y E2			Leucotrienos (liberación)
	Prostaglandina F2 α			Surfactante
Derivados de Adenina	Adenosina			
	AMP/ADP/ATP			
Esteroides	Progesterona		Cortisona	
	beclometasona			
Compuestos Xenobióticos	Fentanil	Morfina	Lidocaína	
	Alfentanil	Isoproterenol		
	Meperidina			
Otros			Óxido Nítrico	

Interacción Entre Pulmones Y Sistema Endocrino

Esta comunicación entre sistemas es posible ya que los órganos endocrinos expresan receptores de citoquinas y las células del sistema inmunitario expresan receptores hormonales. Las citocinas inducen alteraciones en la producción de hormonas, al afectar directamente la función de los órganos endocrinos, como IL-1, IL-6 y TNF- α . Estas citocinas aumentan directamente la actividad de los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e hipotálamo-hipófisis-tiroides, y reducen la del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, o actúan indirectamente promoviendo la destrucción celular de células endocrinas, como en la disfunción pancreática de la diabetes mellitus tipo 2.

Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH)

La CRH es producida principalmente por el hipotálamo, pero también puede expresarse en sitios periféricos donde actúa como un modulador inflamatorio autocrino o paracrino. CRH se une con una alta afinidad al receptor CRH 1 (CRHR1) y péptidos similares a CRH (CRHR2).

CRHR2 es el principal receptor que se expresa en los pulmones humanos. El ARNm de CRHR1 aumenta y el de CRHR2 disminuye en las células dendríticas, mientras que CRHR2 aumenta en los macrófagos en respuesta al estrés. El ARNm de CRHR2 se expresa preferentemente en los neutrófilos de los pulmones. La expresión diferencial de CRHR1 y CRHR2 en las células fagocíticas de los pulmones podría afectar a la función innata de las células, lo que podría conducir a respuestas inmunitarias adaptativas alteradas.

Dentro de los efectos pulmonares de CRHR2 encontramos la reducción de la respuesta inflamatoria pulmonar, el reclutamiento de neutrófilos y monocitos al pulmón, la bronco dilatación y la limitación a la inflamación pulmonar inducida por lipopolisacáridos (LPS).

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)

La ACTH es una hormona pituitaria que envía señales a través de los receptores de melanocortina (MCR), de los cuales hay cinco. Entre estos receptores, MC1R y MC5R se expresan en los tejidos pulmonares. MC1R, MC3R y MC5R se expresan en macrófagos y linfocitos, mientras que MC2R y MC4R se expresan en linfocitos (La escisión de los primeros 13 aminoácidos de la ACTH produce la hormona alfa estimulante de melanocitos (α -MSH). En modelos experimentales la α -MSH intraperitoneal redujo la inflamación de las vías respiratorias peribronquiales, alterando las

poblaciones de leucocitos en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL), y redujo los niveles de IL-4 e IL-13, efectos que dependen de la señalización de IL-10.

En modelos experimentales con ratones con lesión pulmonar aguda, los ratones tratados con a-MSH mostraron un edema reducido; expresión génica de IL-6, TNF-a y TGF-b, e infiltración de leucocitos en el pulmón. Por lo tanto, la estimulación de MCR en el pulmón puede proporcionar un objetivo terapéutico nuevo por sus propiedades antiinflamatorias.

Hormona Liberadora De Hormona Del Crecimiento (GHRH) y Hormona Del Crecimiento (GH)

La GHRH es secretada predominantemente por el hipotálamo y estimula la secreción de GH por la glándula pituitaria. Los pulmones también producen GHRH localmente y expresan el receptor de GHRH (GHRHR). En el tejido pulmonar normal del ratón, las células tipo 2, los fibroblastos, linfocitos y células dendríticas expresan GHRH. La GHRH está implicada en la homeostasis pulmonar, inflamación y fibrosis. Los antagonistas del GHRHR tienen efectos antiinflamatorios, proapoptóticos, antioxidantes y antifibróticos en el pulmón. La capacidad de la señalización de GHRHR para modular las respuestas inmunitarias pulmonares puede ser un punto de partida para nuevas estrategias terapéuticas.

Hormonas Suprarrenales (Glucocorticoides y Mineralocorticoides)

El cortisol es un conocido modulador inmunitario y los glucocorticoides sintéticos se han utilizado clínicamente para controlar afecciones inflamatorias, como el asma, durante décadas. Las dosis altas de glucocorticoides reducen el número de macrófagos en el tracto respiratorio y perjudican la actividad funcional de los macrófagos pulmonares residentes. Son producidos en las células T y en los macrófagos del pulmón tras la estimulación por mediadores inflamatorios, incluidos el TNF-a, el LPS y el anti-CD3, actuando como un mecanismo inmunorregulador para limitar las respuestas inflamatorias no controladas en el pulmón. El tratamiento a largo plazo (>1 año) con corticosteroides inhalados implica un mayor riesgo de desarrollar neumonía y se asocia con el riesgo de enfermedades micobacterianas, como la tuberculosis.

Andrógenos

La dehidroepiandrosterona (DHEA) se produce a partir del colesterol en la zona reticular de las glándulas suprarrenales tras la estimulación de la ACTH, y en las gónadas tras la estimulación de la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo. El tratamiento con DHEA se asocia con

una reducción de la hipertensión pulmonar mediante la regulación positiva de la guanilato ciclasa soluble y mediante la inhibición de la activación de la vía src/STAT3, clave en la activación y proliferación celular inducida por citocinas. En general, la DHEA contrarresta el efecto del cortisol, y más concretamente en los macrófagos alveolares, restablece la expresión del receptor para la C quinasa activada (RACK-1) y la producción de TNF- α e IL-8 inducida por LPS que se reduce debido al envejecimiento. La administración intratraqueal de 16 α -bromoepiandrosterona (BEA; un esteroide sintético relacionado con la DHEA) reduce la carga bacteriana y la inflamación en los pulmones.

Hormonas Gonadales

Testosterona

La testosterona disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias de monocitos y macrófagos, y aumenta la acumulación de ésteres de colesterol en macrófagos derivados de monocitos humanos.

Estrógeno

Los estrógenos comprenden tres formas principales, estrona, estradiol y estriol. Se investigó en un estudio el efecto del 17-betaestradiol (E2) en la lesión pulmonar inducida por traumatismo-hemorragia en ratas. La administración de E2 indujo una mayor expresión y fosforilación de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), la activación de la proteína quinasa G-1 y la expresión de VASP, lo que resultó en una reducción de la lesión pulmonar.

Péptido Glucagon-Like-1 (GLP-1)

El receptor GLP-1 (GLP-1R) se expresa en los pulmones humanos a un nivel más alto que en otros tejidos. Numerosos estudios, revisados por Lee y Jun (2016), describen los efectos antiinflamatorios del GLP-1 y el potencial de las terapias basadas en el GLP-1. El GLP-1R puede reducir la inflamación al mediar el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias en el pulmón, aunque no se ha demostrado que sea crucial para un equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Hormonas Pancreáticas

Insulina

El receptor de insulina (RI) se expresa en diversos grados en diversos tejidos, incluidos los pulmones. En los pulmones, la expresión génica de RI predomina en las células endoteliales, las células ciliadas, y las células alveolares tipo 1 y tipo 2. Durante la inflamación pulmonar alérgica, la secreción de insulina y la expresión de RI aumentan en las células inflamatorias infiltrantes, predominantemente

monocitos y macrófagos. El tratamiento con insulina mejora la migración deficiente de células inmunitarias en la diabetes, también puede implicar efectos proinflamatorios debido al reclutamiento de leucocitos.

La respuesta del tejido pulmonar a la insulina aún no está clara, aunque algunos estudios indican cambios antiinflamatorios en la expresión de genes y citocinas en macrófagos alveolares tratados con insulina. Otras investigaciones sugieren que el tratamiento con insulina promueve la migración de leucocitos al pulmón.

Glucagón

Los informes sobre la expresión y función del receptor de glucagón (GCGR) en el pulmón son escasos. Mientras que dos estudios sugieren poca o ninguna expresión de GCGR en los pulmones, la administración de glucagón nebulizado al pulmón mejora el volumen espiratorio forzado en un 22% en pacientes asmáticos con broncoespasmo inducido por metacolina. Esto indica la capacidad de respuesta del músculo liso pulmonar al glucagón mediante la inducción de la actividad de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB), eNOS y ciclooxigenasa 1 (COX-1), y la posterior liberación de segundos mensajeros como el óxido nítrico y prostaglandina E2. El tratamiento con glucagón previene la hiperreactividad de las vías respiratorias y la eosinofilia, y reduce los niveles de IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , CCL11 y CCL24 en el tejido pulmonar hiperreactivo.

Conclusiones

1. La posición anatómica central de los pulmones, unido a su particular característica de recibir la totalidad del gasto cardiaco y que toda la sangre que pasa por la circulación pulmonar es posteriormente llevada a la circulación sistémica hace que estos órganos se mantengan en estrecha relación con el resto de órganos y sistemas a través de una comunicación cruzada, bidireccional y muchas veces simultánea
2. Los pulmones están en continuo contacto con el ambiente exterior a través de la ventilación, lo cual contribuye a la regulación de la respuesta inmune local y a distancia.
3. El eje pulmón-cerebro cumple funciones vitales en ambas direcciones, desde la regulación de la ventilación y del pH, hasta expresión de desórdenes neurológicos agudos y enfermedades neurodegenerativas en respuesta a procesos inflamatorias pulmonares agudos o crónicos.
4. La proximidad anatómica estos órganos permite que las citoquinas derivadas del pulmón alcancen el cerebro alterando su homeostasis.
5. La comunicación pulmón-riñón se establece a través de una extensa red capilar.
6. El adecuado funcionamiento renal es central para la entrega de oxígeno a los tejidos y lo hace a través del control del balance de fluidos, la regulación del tono vascular en respuestas a demandas variables de flujo, el balance hidroelectrolítico y ácido-base y la producción de eritropoyetina.
7. En pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica, se ha descrito el desarrollo de Lesión Renal Inducida por Ventilación mecánica (VIKI), la cual se explica a través de tres mecanismos fisiopatológicos principales (cambios hemodinámicos (interacciones cardiopulmonares), alteraciones del intercambio gaseoso (pO_2 y pCO_2) y Biotrauma.
8. La estimulación de vías simpáticas y hormonales también juegan un rol significativo en la fisiopatología de la Lesión Renal Inducida por la Ventilación Mecánica.
9. La lesión renal aguda está asociada a daño epitelial y edema pulmonar dado que el exceso de líquidos ocasiona un aumento de la presión hidrostática del capilar pulmonar (edema cardiogénico) y alteración del intercambio gaseoso.

10. Los procesos de isquemia reperfusión provocan perpetuación de la lesión endotelial con alteración de los procesos de transporte por regulación negativa de los canales de Na^+ , de la Na^+ - K^+ ATPasa empeorando el edema pulmonar.
11. La combinación de efectos de la IRA isquémica se traduce en un pulmón edematoso, inflamado y con una variable predisposición para enfrentar un potencial segundo daño.
12. La microbiota intestinal afecta a la inmunidad pulmonar a través de una comunicación cruzada (crosstalk) vital que se conoce como eje intestino-pulmón a través del paso de endotoxinas, metabolitos microbianos, citocinas y hormonas al torrente sanguíneo, conectando el nicho intestinal con el pulmonar.
13. Cuando la inflamación se produce en el pulmón, el eje pulmón-intestino puede inducir cambios en la microbiota intestinal.
14. Las alteraciones en las especies microbianas intestinales y sus metabolitos se han relacionado con cambios en las respuestas inmunitarias y la inflamación, así como con el desarrollo de patologías pulmonares diversas agudas y crónicas como asma bronquial, EPOC y cáncer de pulmón.
15. El intestino sufre apoptosis epitelial mediada por liberación de citoquinas proinflamatorias desde el pulmón durante la ventilación mecánica no protectora.
16. El endotelio pulmonar es un tejido metabólicamente activo con múltiples funciones regulatorias que ejerce a través de procesos de activación (producto metabólico final sea más activo que el sustrato), inactivación (el producto final es metabólicamente inactivo) y no cambio (expresión de la selectividad de la función metabólica pulmonar para no alterar algunos metabolitos específicos).
17. El pulmón tiene la capacidad de liberar hacia la circulación periférica sustancias endógenas (el Factor de Activación Plaquetaria (PAF), Factor Relajante del Endotelio (identificado también como Óxido Nítrico NO), y la Endotelina), comportándose como una glándula endocrina.
18. La comunicación entre pulmón y sistema endocrino es posible ya que los órganos endocrinos expresan receptores de citoquinas y las células del sistema inmunitario expresan receptores hormonales.

19. Las hormonas con un efecto demostrado sobre la función metabólica e inmunológica del pulmón son CRH, ACTH, α -MSH, GH, GHRH, hormonas suprarrenales (glucocorticoides y mineralocorticoides), DHEA, testosterona, estradiol, GLP-1, Insulina, Glucagón, etc.
20. El microbioma pulmonar está conformado por 1011 microorganismos, sus metabolitos y material genético, y cumple funciones reguladoras y antiinflamatorias tanto en el pulmón como en órganos distantes.
21. Existe una interrelación entre la microbiota pulmonar y la intestinal que ha sido demostrada a través de los últimos años, con importantes efectos cruzados entre ellas y hacia el cerebro.
22. La compleja interrelación existente entre pulmón y los distintos órganos y sistemas puede constituir la base para novedosas estrategias terapéuticas y enfoques diferenciados al abordar la ventilación mecánica en el paciente crítico.
23. El pulmón es un órgano complejo, que no solo interviene en la función de la ventilación como se había sentenciado hace algunos años. La total extensión de su influencia en el normal funcionamiento del organismo, y su papel en los diversos procesos patológicos de los distintos sistemas aún está por dilucidar.

Referencias

1. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, et al. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences* 2025; 36(10):587- 597.
2. Ogoh S. Interaction between the respiratory system and cerebral blood flow regulation. *J Appl Physiol* (1985) 2019; 127(5):1197-1205.
3. Chacón-Aponte AA, Durán-Vargas ÉA, Arévalo-Carrillo JA, et al. Brain-lung interaction: a vicious cycle in traumatic brain injury. *Acute Crit Care* 2022; 37(1):35-44.
4. Nattie E, Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. *Compr Physiol* 2012; 2(1):221-254.
5. Cummins EP, Strowitzki MJ, Taylor CT. Mechanisms and Consequences of Oxygen and Carbon Dioxide Sensing in Mammals. *Physiol Rev* 2020; 100(1):463-488.
6. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. 1116 p.
7. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends Immunol* 2015; 36(10):569-577.
8. Ma Q, Yao C, Wu Y, et al. Neurological disorders after severe pneumonia are associated with translocation of endogenous bacteria from the lung to the brain. *Sci Adv* 2023; 9(42):eadi0699.
9. Ye L, Huang Y, Zhao L, et al. IL-1 β and TNF- α induce neurotoxicity through glutamate production: a potential role for neuronal glutaminase. *J Neurochem* 2013; 125(6):897-908.
10. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology* 2007; 69(14):1404-1410.
11. Zabad RK, Metz LM, Todoruk TR, et al. The clinical response to minocycline in multiple sclerosis is accompanied by beneficial immune changes: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13(4):517-526.
12. Peukert K, Fox M, Schulz S, et al. Inhibition of Caspase-1 with Tetracycline Ameliorates Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(1):53-63.
13. Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke* 2012; 43(10):2833-2839.
15. Ardain A, Marakalala MJ, Leslie A. Tissue-resident innate immunity in the lung. *Immunology* 2020; 159(3):245-256.
16. Kim YM, Kim H, Lee S, et al. Airway G-CSF identifies neutrophilic inflammation and contributes to asthma progression. *Eur Respir J* 2020; 55(2):1900827.
17. Shi R, Tian Y, Tian J, et al. Association between the systemic immunity-inflammation index and stroke: a population-based study from NHANES (2015–2020). *Sci Rep* 2025;15(1):381
18. Chu CS, Liang CS, Tsai SJ, et al. Bacterial pneumonia and subsequent dementia risk: A nationwide cohort study. *Brain Behav Immun* 2022;1 03:12-18.

19. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews* 2025; 70:S38-44.
20. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, et al. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481-504.
21. Chen J, Li T, Ye C, et al. The Lung Microbiome: A New Frontier for Lung and Brain Disease. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3):2170.
22. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, et al. The Lung Microbiome during Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(19):10872.
23. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8):957-963.
24. Hosang L, Canals RC, van der Flier FJ, et al. The lung microbiome regulates brain autoimmunity. *Nature* 2022; 603(7899):138-144.
25. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al; INDIA-FBP Group. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017; 49:60-68.
26. Brown-Séguard CE. On the production of hemorrhage, anemia, edema and emphysema in the lungs by injuries to the base of the brain. *Lancet* 1871; 97:6
27. Lee K, Rincon F. Pulmonary complications in patients with severe brain injury. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012:207247.
28. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66(4):1613-1621.
29. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network Clinical Trials Group. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2007; 35(12):2755-2761.
30. Moore ES, Galvez MB, Paton JB, et al. Effects of positive pressure ventilation on intrarenal blood flow in infant primates. *Pediatr Res* 1974; 8(9):792-796.
31. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J. Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology*. 1974; 41(5):452-461.
32. Kilburn KH, Dowell AR. Renal function in respiratory failure. Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia. *Arch Intern Med* 1971; 127(4):754-762.
33. Huet F, Semama DS, Gouyon JB, et al. Protective effect of perindoprilat in the hypoxemia-induced renal dysfunction in the newborn rabbit. *Pediatr Res* 1999; 45(1):138-142.
34. Ballèvre L, Thonney M, Guignard JP. Role of nitric oxide in the hypoxemia-induced renal dysfunction of the newborn rabbit. *Pediatr Res* 1996; 39(4 Pt 1):725-730.

35. Zillig B, Schuler G, Truniger B. Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney Int* 1978; 14(1):58-67.
36. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif* 2010; 29(1):52-68.
37. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, et al. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 1983;5 8(2):136-1341.
38. Choi WI, Quinn DA, Park KM, et al. Systemic microvascular leak in an in vivo rat model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(12):1627-1632.
39. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289(16):2104-2112.
40. King L, Doddo OJ, Becker P, et al. Mechanical ventilation in mice leads to renal inflammation and dysregulation of transporters. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:564A.
41. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, et al. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1408-1415.
42. Andrivet P, Adnot S, Sanker S, et al. Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1991; 70(1):287-292.
43. Pannu N, Mehta RL. Mechanical ventilation and renal function: an area for concern? *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3):616-624.
44. Ramamoorthy C, Rooney MW, Dries DJ, et al. Aggressive hydration during continuous positive-pressure ventilation restores atrial transmural pressure, plasma atrial natriuretic peptide concentrations, and renal function. *Crit Care Med* 1992; 20(7):1014-1019.
45. Lange W. Ueber eine eigentumliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis und Bronchitidis obliterans). *Deutsch Arch Klin Med* 1901; 70:342-364.
46. Roubier CH, Plauchu M. Sur certain aspects radiographiques de l'oedeme pulmonaire chez les cardio-renaux. *Lyon Méd* 1933; 152:137.
47. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, et al. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 2003; 63(2):600-606.
48. Mehta RL, Clark WC, Schetz M. Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(6):5355-43.
49. Floege J, Uhlig S. Kidney calling lung and call back: how organs talk to each other. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1):32-34.
50. Khimenko PL, Barnard JW, Moore TM, et al. Vascular permeability and epithelial transport effects on lung edema formation in ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77(3):1116-1121.
51. Salas AC, Lillo AP, Pacheco VA, et al. Efectos de la injuria renal isquémica aguda en la disfunción extrarenal. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84(3):268-275.

52. Deng J, Hu X, Yuen PST, et al. α -melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(6):749-756.
53. Kohda Y, Chiao H, Star RA. α -Melanocyte-stimulating hormone and acute renal failure: Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1998; 7(4):413-418.
54. Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, et al. The growth factor midkine regulates the renin-angiotensin system in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(6):1616-1625.
55. Hillman ET, Lu H, Yao T, et al. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes and environments* 2017; 32(4):300-313.
56. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology* 2012;5(1):7-18.
57. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology* 2018; 20(12):e12966.
58. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(1):55-63.
59. Luu M, Steinhoff U, Visekruna A. Functional heterogeneity of gut-resident regulatory T cells. *Clin & Trans Imm* 2017; 6(9):e156.
60. Wang H, Lian P, Niu X, et al. TLR4 deficiency reduces pulmonary resistance to *Streptococcus pneumoniae* in gut microbiota-disrupted mice. *PLoS One* 2018; 13(12):e0209183.
61. Du X, Wei J, Tian D, et al. Mir-182-5p contributes to intestinal injury in a murine model of staphylococcus aureus pneumonia-induced sepsis via targeting surfactant protein d. *Journal Cellular Physiology* 2020; 235(1):563-572.
62. Sikkema L, Ramírez-Suástegui C, Strobl DC, et al. An integrated cell atlas of the lung in health and disease. *Nat Med* 2023; 29(6):1563-1577.
63. Elmentaite R, Kumasaka N, Roberts K, et al. Cells of the human intestinal tract mapped across space and time. *Nature* 2021; 597(7875):250-255.
64. Bery AI, Shepherd HM, Li W, et al. Role of tertiary lymphoid organs in the regulation of immune responses in the periphery. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(7):359.
65. Allie SR, Randall TD. Resident memory b cells. *Viral Immunology* 2020; 33(4):282-293.
66. Karvela A, Veloudiou OZ, Karachaliou A, et al. Lung microbiome: an emerging player in lung cancer pathogenesis and progression. *Clin Transl Oncol* 2023; 25(8):2365-2372.
67. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 19:10:9.
68. Akpınar O. The gut-brain axis: interactions between microbiota and nervous systems. *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress* 2018; 10(3):783-783.

69. Engevik MA, Morra CN, Röth D, et al. Microbial Metabolic Capacity for Intestinal Folate Production and Modulation of Host Folate Receptors. *Front Microbiol* 2019; 10:2305.
70. Mazumder MHH, Gandhi J, Majumder N, et al. Lung-gut axis of microbiome alterations following co-exposure to ultrafine carbon black and ozone. *Part Fibre Toxicol* 2023; 20(1):15.
71. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology* 2021; 14(2):296-304.
72. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352(6285):539-544.
73. Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, et al. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol* 2019; 47(4):365-371.
74. Zhang Y, Li T, Yuan H, et al. Correlations of inflammatory factors with intestinal flora and gastrointestinal incommensurate symptoms in children with asthma. *Med Sci Monit* 2018; 24:7975-7979.
75. Ivashkin V, Zolnikova O, Potskherashvili N, et al. Metabolic activity of intestinal microflora in patients with bronchial asthma. *Clin Pract* 2019; 9(1):1126.
76. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157(1):121-141.
77. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370(22):2102-2110.
78. Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature* 2012; 482(7385):395-399.
79. Young RP, Hopkins RJ, Marsland B. The gut-liver-lung axis. Modulation of the innate immune response and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54(2):161-169.
80. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013; 14(10):996-1006.
81. Inatsu A, Kinoshita M, Nakashima H, et al. Novel mechanism of C-reactive protein for enhancing mouse liver innate immunity. *Hepatology* 2009; 49(6):2044-2054.
82. Varraso R, Willett WC, Camargo CA. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among us women and men. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171(7):776-784.
83. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8):957-963.
84. Xin X, Dai W, Wu J, et al. Mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease: An observational study. *Exp Ther Med* 2016; 12(3):1331-1336.
85. Zhuang H, Cheng L, Wang Y, et al. Dysbiosis of the Gut Microbiome in Lung Cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9:112.

86. Zhang Y, Li T, Yuan H, et al. Correlations of inflammatory factors with intestinal flora and gastrointestinal incommensurate symptoms in children with asthma. *Med Sci Monit* 2018; 24:7975-7979.
87. Liu T, Xiong Q, Li L, et al. Intestinal microbiota predicts lung cancer patients at risk of immune-related diarrhea. *Immunotherapy* 2019; 11(5):385-396.
88. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. En: Prakash YS, editor. *Comprehensive Physiology* 1.a ed. Wiley; 2015; 531-559.
89. Vane JR. The release and fate of vaso-active hormones in the circulation. *British J Pharmacology* 1969; 35(2):209-242.
90. Bakhle YS. Pharmacokinetic and metabolic properties of lung. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 65(1):79-93.
91. Ryan US. Metabolic activity of pulmonary endothelium: modulations of structure and function. *Annu Rev Physiol* 1986; 48(1):263-277.
92. Besedovsky HO, Del Rey A, Klusman I, et al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1991; 40(4-6):613-618.
93. Hostettler N, Bianchi P, Gennari-Moser C, et al. Local glucocorticoid production in the mouse lung is induced by immune cell stimulation. *Allergy* 2012; 67(2):227-234.
94. Kalantaridou S. Peripheral corticotropin-releasing hormone is produced in the immune and reproductive systems: actions, potential roles and clinical implications. *Front Biosci* 2007; 12(1):572.
95. Raap U, Brzoska T, Sohl S, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits allergic airway inflammation. *J Immunol* 2003; 171(1):353-359.
96. Colombo G, Gatti S, Sordi A, et al. Production and effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone during acute lung injury. *Shock* 2007; 27(3):326-333.
97. Zhang C, Cui T, Cai R, et al. Growth Hormone-Releasing Hormone in Lung Physiology and Pulmonary Disease. *Cells* 2020; 9(10):2331.
98. Gudewicz PW, Ferguson JL, Kapin MA, et al. The effects of cortisone treatment and burn injury on plasma and lung lavage cortisol concentrations and alveolar macrophage activity. *Adv Shock Res* 1981; 5:123-132.
99. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev* 2021; 30(160):210075.
100. Oka M, Karoor V, Homma N, et al. Dehydroepiandrosterone upregulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2007; 74(3):377-387.
101. Paulin R, Meloche J, Jacob MH, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the Src/STAT3 constitutive activation in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2011; 301(5):H1798-809.

102. Corsini E, Lucchi L, Meroni M, et al. In vivo dehydroepiandrosterone restores age-associated defects in the protein kinase C signal transduction pathway and related functional responses. *J Immunol* 2002; 168(4):1753-1758.
103. Becerra-Diaz M, Song M, Heller N. Androgen and androgen receptors as regulators of monocyte and macrophage biology in the healthy and diseased lung. *Front Immunol* 2020; 11:1698.
104. Kan WH, Hsu JT, Schwacha MG, et al. Estrogen ameliorates trauma-hemorrhage-induced lung injury via endothelial nitric oxide synthase-dependent activation of protein kinase g. *Annals of Surgery* 2008; 248(2):294-302.
105. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 2013; 154(12):4503-4511
106. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of glp-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators of Inflammation* 2016; 2016:1-11.
107. Ma Y, He Q. Study of the Role of Insulin and Insulin Receptor in Allergic Airway Inflammation of Rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85:3419-24.
108. Melanson SW, Bonfante G, Heller MB. Nebulized glucagon in the treatment of bronchospasm in asthmatic patients. *The American Journal of Emergency Medicine* 1998; 16(3):272-275.
109. Insuela DB, Daleprane JB, Coelho LP, et al. Glucagon induces airway smooth muscle relaxation by nitric oxide and prostaglandin E₂. *J Endocrinol* 2015; 225(3):205-217.