Revisión de tema

Síndrome de dificultad respiratoria aguda en el contexto de la pandemia por COVID-19

Acute respiratory distress syndrome in times of the COVID-19 pandemic

Sara Moreno¹, David Yepes², José Hugo Arias³

Fecha correspondencia:

Recibido: mayo 14 de 2020.

Revisado: julio 16 de 2020.

Aceptado: julio 27 de 2020.

Forma de citar:

Moreno S, Yepes D, Arias

JH. Síndrome de dificultad

respiratoria aguda en el contexto

de la pandemia por COVID-19. Rev

CES Med. 2020; Especial COVID-19:

69-77.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.COVID-19.10)

[cesmedicina.34.COVID-19.10](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.COVID-19.10)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Médico General. Clínica CES.

Medellín, Colombia.

Comparte

Resumen

Introducción: el síndrome de dificultad respiratoria aguda es una enfermedad frecuente con una elevada morbilidad y mortalidad. Recientemente, ha ganado relevancia por la pandemia generada por la infección por SARS-CoV-2, en la que un gran número de pacientes han necesitado ventilación mecánica y manejo del síndrome secundario. Previendo la necesidad de una redistribución emergente del talento humano en salud, realizamos una revisión narrativa sobre el síndrome de dificultad respiratoria aguda con los principales artículos relacionados con su tratamiento. **Métodos:** se revisaron bases de datos (PubMed, MEDLINE, Lilacs) incluyendo textos multidisciplinarios, guías de práctica y estudios clínicos escritos en inglés y español hasta abril 2020. **Resultados:** las principales medidas relacionadas con la disminución de la mortalidad son la ventilación protectora y la ventilación en prono. Algunas estrategias terapéuticas como el uso restrictivo hídrico no demostraron impactar en mortalidad, pero sí en eventos secundarios. El uso de membrana de oxigenación extracorpórea no ha demostrado disminuir la mortalidad. **Conclusiones:** el síndrome de dificultad respiratoria aguda es la manifestación severa más frecuente de la infección por SARS-CoV-2. Las estrategias terapéuticas son de obligatorio conocimiento para los profesionales que enfrentan un paciente con COVID-19. Pocas estrategias impactan la mortalidad y los eventos secundarios, entre ellas la ventilación mecánica protectora y la ventilación en prono. El uso de membrana de oxigenación extracorpórea continúa siendo considerada una medida compasiva.

Palabras claves: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Neumonía; Ventilación mecánica; SARS-CoV2; COVID-19.

Abstract

Background: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent entity in critical care with significant morbidity and mortality. Recently, it has gained relevance due to the pandemic caused by SARS-CoV2 infection, in which large numbers of patients have required mechanical ventilation and treatment for a secondary ARDS. Anticipating the need for a redistribution of human health resources, we conducted a narrative review on Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) with the main articles related to management of this clinical entity. **Methods:** Databases (PubMed, MEDLINE, Lilacs) were searched for relevant literature including multidisciplinary texts, clinical practice guidelines and clinical studies written in English and Spanish until

2. Médico anestesiólogo intensivista. Coordinador unidad de cuidados intensivos Clínica CES. Medellín, Colombia.

3. Médico anestesiólogo. PhD (c) Epidemiología Clínica (Esp). Docente Universidad CES. Medellín, Colombia.

El síndrome de dificultad respiratoria es un tipo de injuria pulmonar aguda caracterizada por un patrón inflamatorio pulmonar difuso que lleva al aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de tejido ventilado. Clínicamente, se caracteriza por hipoxemia refractaria explicada por un shunt pulmonar.

April 2020. **Results:** The main measures related to decreased mortality are protective ventilation and prone ventilation. Some therapeutic strategies, such as restrictive fluid management, have not been shown to impact mortality but rather secondary events. The use of extracorporeal oxygenation membrane has not been shown to decrease mortality. **Conclusions:** Acute respiratory distress syndrome is the most frequent severe manifestation of infection with SARS-CoV2. Therapeutic strategies are mandatory knowledge for professionals who face a patient with COVID-19. Few strategies impact mortality and secondary events, including protective mechanical ventilation and prone ventilation. ECMO continues to be considered a compassionate measure.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome; pneumonia; mechanical ventilation; SARS-CoV2; COVID-19.

Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria aguda fue descrito en 1967 por Ashbaugh, con 12 casos de inicio agudo de dificultad respiratoria, hipoxemia refractaria, infiltrados difusos bilaterales y disminución de la distensibilidad pulmonar (1). El síndrome de dificultad respiratoria es un tipo de injuria pulmonar aguda caracterizada por un patrón inflamatorio pulmonar difuso que lleva al aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de tejido ventilado. Clínicamente, se caracteriza por hipoxemia refractaria explicada por un *shunt* pulmonar.

Desde 1994 se determinaron dos vías fisiopatológicas para el desarrollo del síndrome: una directa o primaria, la cual genera daño directo al parénquima pulmonar y una indirecta o secundaria (10). Se han descrito tres fases fisiopatológicas (6): *exudativa* (primeras 24 horas) que se caracteriza por la activación del sistema inmune celular dirigida al epitelio y endotelio alveolar, resultando en un aumento de la permeabilidad alveolar y aumento del shunt (5); *proliferativa*, con regeneración de fibroblastos para la formación de una matriz de fibrina (11) y, *fibrosis*, caracterizada por una reparación inefectiva de la matriz fibrosa, dando como resultado una fibrosis pulmonar extensa.

En 1994 se publica el primer consenso internacional por la Conferencia Americana-Europea (AECC) (2), pero dadas las dificultades para establecer los criterios diagnósticos, en 2011 se configuró un panel de expertos (*The ARDS Definition Task Force*) que publica en 2012 los criterios diagnósticos vigentes, el Consenso de Berlín (cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios de Berlín (2012)

Tiempo	Inicio agudo (menor de siete días) posterior a una injuria clínica conocida o nueva		
Características radiológicas	Opacidades bilaterales en Rx o TAC de tórax – no explicadas completamente por derrame pleural, atelectasias o nódulos pulmonares		
Origen del edema	Falla ventilatoria que no es explicada completamente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. En caso de no tener factores de riesgo para síndrome de dificultad respiratoria aguda, se requerirán estudios objetivos para descartar edema hidrostático.		
Oxygenación (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O)	Leve 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 300 mmHg	Moderado 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 200 mmHg	Severo PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 100 mm/Hg

Rx= radiografía. TAC= Tomografía axial computarizada. PEEP= presión positiva la final de la espiración. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea. PaO₂: presión arterial de Oxígeno. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. Tomado de (3)

Debido a las modificaciones recientes en los criterios diagnósticos, existe heterogeneidad en los reportes de prevalencia y mortalidad del síndrome (4). Los datos disponibles posteriores al consenso de Berlín provienen del estudio LUNGSAFE de 2014 (2).

Se ha estimado que su incidencia corresponde a aproximadamente el 10,4 % de los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos (2). La prevalencia según la severidad fue de 30 % para el síndrome de dificultad respiratoria leve, 46,6 % para moderado y 23,4 % para el severo, con un deterioro del 19,6 % a pesar del tratamiento (2). De estos, el 85 % de los casos fueron desencadenados por neumonía y broncoaspiración (5), teniendo peor pronóstico la sepsis (6). Sólo el 34 % fueron diagnosticados al ingreso, lo que implicaría un subdiagnóstico y un retraso en el inicio del tratamiento.

El LUNGSAFE estima una mortalidad hospitalaria del 40 % directamente relacionada con la clasificación de severidad: leve (34,9 %), moderado (40,3 %) y severo (46,1 %), incluso más alta que las reportadas por el Consenso de Berlín (27 %, 32 % y 45 % respectivamente) (2).

El objetivo del presente documento es revisar los conceptos más relevantes de tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria con el fin de brindar información al personal en salud que se enfrentará al escenario de la pandemia por COVID-19.

Metodología

Se revisaron las bases de datos PubMed, MEDLINE y Lilacs en búsqueda de literatura relevante incluyendo textos multidisciplinarios, guías de práctica y estudios clínicos escritos en inglés y español desde 2012 hasta abril de 2020. Se utilizaron las palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, SARS-CoV-2, COVID-19 y ventilación mecánica. Los artículos fueron revisados por los autores, extrayendo información relacionada con la frecuencia, criterios diagnósticos, las recomendaciones actuales de tratamiento y algunos desenlaces, entre ellos mortalidad.

Resultados

La primera cohorte de pacientes COVID-19 fue reportada por Huang *et al.* El 29 % desarrollaron síndrome dificultad respiratoria aguda con una mortalidad hospitalaria del 15 % (7). La comparación de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por COVID-19 presentó una mortalidad consistente con aquella producida por otros agentes etiológicos (2,3,8), incluyendo aquella inducida por Influenza AH1N1 (9).

Los casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 se presentan de forma atípica (12). Gattinoni *et al.* describen dos fenotipos: tipo L ("Low" o bajo) y tipo H ("High" o alto), clasificados según su elastancia y tejido pulmonar potencialmente reclutable (13).

En los primeros reportes sobre síndrome de dificultad respiratoria aguda se describieron los hallazgos histológicos post mortem: inflamación neutrofílica, membranas hialinas, edema intersticio-alveolar, hemorragia intraalveolar y proliferación intersticial de fibroblastos causando una fibrosis intersticial. Este hallazgo histopatológico patognomónico se denominó daño alveolar difuso (6). Las biopsias post mortem de pacientes fallecidos por infección por COVID-19 concuerdan con los hallazgos histopatológicos descritos (14).

Se ha estimado que su incidencia corresponde a aproximadamente el 10,4 % de los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos.

La base del tratamiento radica en la identificación temprana de la injuria precipitante para su corrección y el reconocimiento de comorbilidades que puedan impedir la recuperación en caso de no ser tratadas de manera óptima. El inicio de oxigenoterapia se recomienda cuando la saturación de oxígeno (SatO_2) es menor de 90 %, para lograr metas de iguales o mayores de 92 % (15). Este deberá iniciarse con una cánula nasal a 3 L/min (16) y en caso de requerir escalar el aporte, se recomienda el uso de cánula nasal de alto flujo. Aunque pudiera utilizarse la ventilación no invasiva, esta se debe utilizar en habitaciones con presión negativa por el riesgo de aerosolización (15).

Manejo hídrico

El estudio FACTT, realizado en 2006 compara dos estrategias de manejo de líquidos intravenosos mediante un ensayo clínico. Si bien no hubo una diferencia en la mortalidad a 60 días al comparar la estrategia liberal y la conservadora (28,4 % vs 25,5 %, $p=0,305$), sí hubo más días libres de ventilación mecánica a 28 días ($12,1 \pm 0,5$ vs $14,6 \pm 0,5$ respectivamente, $p<0,001$), y aumento de los días libres de estancia en UCI a los 7 y 28 días ($11,2 \pm 0,4$ vs $13,4 \pm 0,4$ días, $p<0,001$) con el manejo conservador (17). La estrategia conservadora tuvo mejores índices de oxigenación y menor requerimiento de PEEP, por lo que se sugiere una estrategia restrictiva en el manejo de líquidos (15) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Recientemente se publicó el resultado preliminar del estudio RECOVERY, que evaluó el uso de dexametasona 6 mg/24 horas durante 10 días en pacientes hospitalizados con COVID-19. Este reportó una disminución de la mortalidad y menor riesgo de progresión a ventilación mecánica.

Esteroides

Desde 1990, Meduri *et al.* plantearon la incorporación de esteroides al tratamiento para disminuir la etapa fibroproliferativa y la fibrosis asociada (18). Aunque fueron usados durante el síndrome de dificultad respiratoria aguda de Oriente Medio (MERS-CoV) e Influenza, no demostraron un beneficio en mortalidad (19–21) y se planteó que su uso podría retrasar el aclaramiento de la carga viral y aumentar la sobreinfección bacteriana (15). Ante la ausencia de evidencia no se habían emitido recomendaciones respecto al uso de esteroides en el síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por COVID-19 (22).

Recientemente se publicó el resultado preliminar del estudio, que evaluó el uso de dexametasona 6 mg/24 horas durante 10 días en pacientes hospitalizados con COVID-19. Este reportó una disminución de la mortalidad con el uso del esteroide a 28 días en el grupo experimental (22,9% vs. 25,7%, RR 0,83 [IC95% 0,75 – 0,93], menor riesgo de progresión a ventilación mecánica (5,7% vs. 7,8%, RR 0,77 [IC95% 0,62 – 0,95]). Este efecto se observó únicamente en los pacientes en soporte respiratorio, independiente de la estrategia utilizada (oxigenoterapia o ventilación mecánica invasiva) (23). El reporte final del RECOVERY parece prometedor para la inclusión del esteroide dentro de las guías de tratamiento de SDRA en COVID-19.

Ventilación protectora

Gattinoni *et al.* desarrollan el concepto de “baby lung”, introduciendo el concepto de injuria pulmonar asociada a la ventilación (VILI, por sus siglas en inglés), que se describe como los efectos reflejados en el parénquima pulmonar producidos por: volutrauma, barotrauma, atelectotrauma y biotrauma (23).

Se planteó que la ventilación mecánica tradicional con altos volúmenes corrientes (V_T de 10 a 15 mL/Kg) permitía presiones meseta elevadas ($>30 \text{ cmH}_2\text{O}$), era la culpable del VILI. El estudio ARMA en 2000, compara la ventilación con V_T altos vs. V_T bajos (V_T 6 mL/Kg de peso predicho) en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, encontrando disminución de la mortalidad (39,8 % vs 31 % $p=0,007$) y en los días libres de ventilación a los 28 días (12 vs 10 días $p=0,007$) (24).

Según la experiencia registrada durante la pandemia se mantienen las mismas recomendaciones de estrategias ventilatorias (15,16), guiando la ventilación según el fenotipo identificado. No existe evidencia de asociación entre el modo ventilatorio y el desenlace clínico (16,25). La guía clínica vigente recomienda evaluar cada 24 horas la eficacia y seguridad de los parámetros ventilatorios utilizados, así como considerar la liberación de manera rutinaria (26).

Con el fin de evitar la toxicidad por especies reactivas de oxígeno se apunta al ajuste de la PEEP para lograr $\text{FiO}_2 < 70\%$, mediante herramientas de titulación: radiológicas (27,28), medición de la presión transpulmonar o el cálculo del punto de inflexión menor en las curvas de *compliance* (presión/volumen).

Las recomendaciones vigentes apuntan al uso de PEEP $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ en todos los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda y sugieren reservar el PEEP alto para los pacientes con clasificación moderada a severa, siempre que se garantice la estabilidad hemodinámica (26,29).

La Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo ha publicado una guía de parámetros iniciales de manejo de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 (cuadro 2).

Las recomendaciones vigentes apuntan al uso de PEEP $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ en todos los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda y sugieren reservar el PEEP alto para los pacientes con clasificación moderada a severa, siempre que se garantice la estabilidad hemodinámica.

Cuadro 2. Ventilación mecánica controlada por volumen

Volumen corriente	4-6 mL/Kg peso Ideal
Presión meseta	$< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$
Frecuencia respiratoria	14 respiraciones por minuto.
Flujo	40 - 50 L/min
Relación I: E	1:2 Con onda de flujo cuadrado y pausa inspiratoria de 0,3 segundos.
PaCO_2	$< 65 \text{ mm de Hg}$
pH	$> 7,25$ con FR de hasta 35 x min
PEEP inicial	10-14 $\text{cm H}_2\text{O}$ que se ajustará de acuerdo con oxigenación, distensibilidad. Presión de conducción $< 15 \text{ cm H}_2\text{O}$
FIO_2 inicial	100 % y ajustar para meta de SaO_2 88-92 %

Tomado de ref (29)

Ventilación en prono

Fisiológicamente, la posición prona mejora las relaciones ventilación/perfusión al redistribuir el flujo sanguíneo a las porciones dependientes y homogenizar la ventilación (25). Asimismo, mejora la mecánica diafragmática, aumenta el gasto cardíaco, mejora el barrido de secreciones y evita el desarrollo de neumonía asociada al ventilador (6).

En un análisis post hoc del estudio PRONESUPINE II se sugirió una diferencia a favor de la ventilación en prono en el subgrupo de pacientes con síndrome severo (30). Posteriormente, el análisis del estudio PROSEVA concluye que la mortalidad fue significativamente menor en el grupo pronado (16 % vs 32,8 %, $p < 0,001$). No hubo diferencias respecto a efectos adversos, días de ventilación o días de estancia en unidad de cuidado intensivo.

La indicación de ventilación en prono es $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150 mm/Hg, con sesiones de más de 16 horas consecutivas (26,31). Estas no se modifican en el paciente con COVID-19 (15,16).

A pesar de la ausencia en el impacto en mortalidad a 90 días, el estudio ACURASYS concluye que el bloqueo neuromuscular temprano disminuye los días de ventilación y la falla multiorgánica, sin aumentar las complicaciones derivadas (32). El bloqueo neuromuscular debe considerarse en síndrome de dificultad respiratoria aguda con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm/Hg, administrado en infusión continua de manera temprana (primeras 48 horas) y con una duración mayor de 48 horas (26).

Membrana de circulación extracorpórea (ECMO)

La membrana de circulación extracorpórea (ECMO) se considera una de las medidas de rescate para el paciente que persiste severamente hipoxémico a pesar de tener tratamiento óptimo convencional. La ECMO veno-venosa puede ser considerada en casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm/Hg que no tenga respuesta a la terapia óptima (26). Debido a la falta de estudios clínicos con suficiente poder estadístico sobre su uso en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por infección con COVID-19, no puede determinarse si existe un real beneficio en función de mortalidad (33). El uso de ECMO en COVID-19 constituye un prometedor campo de investigación para el futuro.

Conclusiones

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es, hasta ahora, la principal manifestación de severidad de la infección por SARS-CoV2, con alta morbilidad y mortalidad. Es de vital importancia su conocimiento y el dominio de las bases del tratamiento. A pesar de los estudios realizados a través de los años, la ventilación protectora y la ventilación en prono han logrado demostrar impacto en la mortalidad.

La indicación de ventilación en prono es $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150 mm/Hg, con sesiones de más de 16 horas consecutivas. Estas no se modifican en el paciente con COVID-19.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Bibliografía

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Pelosi P, Gattinoni L. Acute respiratory distress syndrome of pulmonary and extra-pulmonary origin: fancy or reality? *Intensive Care Med*. 2001;27(3):457-60.
3. Mikkelsen ME, Lanken PN, Christie JD. Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. En: Jesse B. Hall, editor. *Principles of critical care*. 4. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. (Critical care).
4. Casey JD, Ware LB. What are the pathologic and pathophysiologic changes that accompany ARDS? En: *Evidence-Based Practice of Critical Care*. 3rd Edition. Elsevier; 2020. p. 95-102.
5. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1250-7.

6. The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
7. Kempker JA, Martin GS. What lessons have we learned from epidemiologic studies of ARDS? En: *Evidence-Based Practice of Critical Care*. 3rd Edition. Elsevier; 2020. p. 149-54.
8. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
10. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):882-93.
11. Tang X, Du R, Wang R, Cao T, Guan L, Yang C, et al. Comparison of Hospitalized Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020.
12. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 8 de junio de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06033-2>
14. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020;
15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;
16. Chica-Meza C, Peña-López LA, Villamarín-Guerrero HF, Moreno-Collazos JE, Rodríguez-Corredor LC, Lozano WM, et al. Cuidado Respiratorio En COVID-19. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;
17. National Heart, Lung, and Blood Institute (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedeman, Hebert P, Wheeler, Arthur P, Bernard, Gordon R, Thompson, B Taylor, Hayden, Douglas, et al. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
18. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, Torky ME, Leeper KV. Fibroproliferative Phase of ARDS. *Chest*. 1991;100(4):943-52.

19. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67.
20. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A (H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care*. 2016;20:75.
21. Taiwan Severe Influenza Research Consortium (TSIRC) Investigators, Tsai M-J, Yang K-Y, Chan M-C, Kao K-C, Wang H-C, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):26.
22. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
23. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 27 de julio de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
24. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of «baby lung». *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776-84.
25. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
26. Yasin A. Khan y Niall D. Ferguson. What is the best mechanical ventilation strategy in ARDS? En: *Evidence-Based Practice of Critical Care*. 3rd Edition. Elsevier; 2020. p. 109-20.
27. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69.
28. Cressoni M, Chiumello D, Algieri I, Brioni M, Chiurazzi C, Colombo A, et al. Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):603-11.
29. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Plataki M, Patrianakos A, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1488-93.
30. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Declaración del Consenso en Medicina Crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.amci.org.co/consenso-covid19>
31. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(18):1977-84.

32. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(S4):280-8.
33. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
34. Hong X, Xiong J, Feng Z, Shi Y. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *Int J Infect Dis*. 2020;(94):78-80.