

Fisiopatología Pulmonar de la COVID-19

Pulmonary Physiopathology of COVID-19

Autores: Ortiz Naretto Álvaro Emilio¹⁻³, Pereiro Miriam Patricia², Saab María Angélica³

¹ Médico Neumólogo, HZGA Narciso López de Lanús, Provincia de Buenos Aires

² Bioquímica y Farmacéutica. HIGA "Pedro Fiorito" de Avellaneda, Provincia de Buenos Aires

³ Hospital Francisco Javier Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Resumen

La pandemia que estamos transitando genera continuos desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Las características propias de la enfermedad más los conocimientos adquiridos sobre otras infecciones por coronavirus nos obligan a revisar los procedimientos diagnósticos y evaluar las terapéuticas para una mejor resolución de esta enfermedad. Con este fin, realizamos una revisión de la fisiopatología pulmonar de la COVID-19, describiendo la lesión inicial y sus consecuencias pulmonares, lo cual va a permitir que se puedan desarrollar las terapéuticas de acuerdo a la lesión producida por el SARS-CoV-2 en el pulmón.

Palabras clave: COVID-19; Disnea; Enfermedades Pulmonares Intersticiales; Síndrome de dificultad respiratoria del Adulto

Abstract

The pandemic we are facing poses continuous challenges to the diagnosis and treatment of patients. Some characteristics typical of this disease and the acquired knowledge of other coronavirus infections force us to review diagnostic procedures and evaluate therapeutic options for a better resolution of the disease. For that purpose, we do a review of the pulmonary physiopathology of COVID-19, describing the initial injury and consequences for pulmonary function. This will allow us to develop treatment regimens that take into account the injury produced by SARS-CoV-2 in the lung.

Key words: COVID-19; Dyspnea; Lung Diseases, Interstitial; Respiratory Distress Syndrome; Adult

Los coronavirus se relacionan, en su mayoría, con síntomas respiratorios leves en el ser humano, con algunas excepciones en las últimas dos décadas: en noviembre de 2002 un betaconavirus que apareció en Guangdong, al sur de China, fue responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV)¹; en junio de 2012 el coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV), en Arabia Saudita² y recientemente el SARS-CoV-2, en diciembre de 2019 en Wuhan-China, responsable de la actual pandemia COVID-19³.

El virus SARS-CoV-2 tiene un genoma ARN de sentido positivo y produce la enfermedad COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). Se caracteriza por un período de incubación de 3 a 12 días con promedio de 5.1 días y con síntomas que se manifiestan recién a los 11.5 días (DS \pm 8.2 a 11.6)⁴. Esto es de relevancia epidemiológica, al posibilitar el contagio antes que el paciente presente síntomas y consulte.

Al ser un virus "nuevo" con alta tasa de contagiosidad, Rt 3 o 4⁵ dio paso a una pandemia, diseminándose en corto tiempo a 182 países de los 194 del mundo, con 8.5 millones de casos y 456 000 muertos al 20 de junio, según la OMS⁶.

Generalmente, los síntomas de la enfermedad son leves: fiebre, tos, dolor de garganta^{7, 8}. La disnea, si está presente, tiene la particularidad de no ser siempre percibida por el paciente, especialmente en sus inicios, lo cual contribuye a la demora en el reconocimiento de la severidad de la enfermedad.

El SARS-CoV-2, como otros coronavirus, se transmite por gotitas respiratorias, que con el flujo inspiratorio van a terminar impactando distalmente en el aparato respiratorio, en la periferia del pulmón. En los alveolos, por intermedio de la unión de la glucoproteína S viral al receptor ECA-2⁹⁻¹² alveolar ingresa al citoplasma del neumonocito, donde comienza su replicación a nivel ribosomal, generando copias genómicas y múltiples especies de ARN subgenómicos por transcripción discontinua, requeridos en la elaboración de diferentes proteínas virales. El ensamblaje del virión se lleva a cabo mediante la interacción del ARN viral y las proteínas en el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi. Estos viriones se liberan posteriormente de las células a través de vesículas por exocitosis^{11, 12}. Desde el intersticio el virus alcanza por contigüidad el endotelio vascular ingresando por el mismo receptor ECA-2.

La replicación activa y la liberación del virus hacen que la célula infectada sufra piroptosis, una forma de apoptosis mediada por caspasa 1 altamente inflamatoria, que expone sustancias intracelulares al endotelio vascular (ATP, ácidos nucleicos y oligómeros de proteínas de reclutamiento de caspasas, o ASC). Estas son reconocidas por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, desencadenando la tormenta de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IL-10, proteína inflamatoria de macrófagos)¹³. Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo una mayor inflamación (con la adición de IFN γ producido por las células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatoria que deriva en la imagen de vidrio esmerilado observada en la tomografía, líneas B y haz de luz en la ecografía pulmonar, con el desarrollo de la hipoxemia.

La secreción de citocinas y quimiocinas que atraen células inmunes, en particular los monocitos y linfocitos T, no así a neutrófilos, al sitio infectado puede explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos / linfocitos observado en el 80% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2¹⁴.

Los mecanismos de activación de la coagulación por COVID-19 no han sido aun completamente dilucidados, pero la lesión endotelial por la piroptosis¹³ puede desencadenar la formación de trombos locales luego de la lesión del endotelio, generando un área de ventilación perfusión (V/Q) de “cero”¹⁵ aumentando la inflamación local del intersticio. Esta coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad. Esta capacidad del virus de producir tromboinflamación y generar inmuntrombos se encuentra en revisión en la bibliografía¹⁶.

Dado que la vasculatura en los alveolos terminales tienen una gran cantidad de colaterales formando un ovillo vascular, la hipoxemia no se manifiesta funcionalmente por el V/Q de cero local, al menos inicialmente.

Esta es la primera unidad de lesión, por un lado el intersticio pulmonar inflamado y por otro la trombosis local con hipoxia en una pequeña área del alveolo (**Figura 1** adaptado de Zhou D et al y Berri et al^{17, 18}).

Puntos clave: UNIDAD LESIONAL INICIAL

1. lesión inicial: unión al receptor ECA-2 del neumonocito y endotelio vascular vascular.
2. inflamación intersticial expresado en la TC por la imagen en vidrio esmerilado.
3. Formación de trombo endovascular local: V/Q = 0

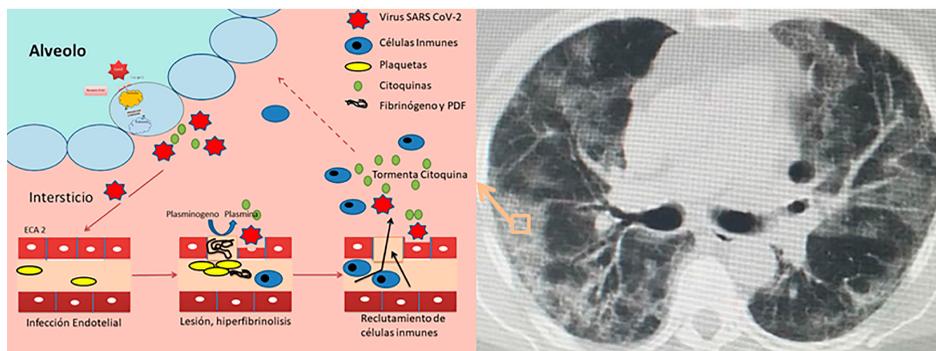


Figura 1. Unidad de lesión inicial de la COVID-19. La llegada del virus a los alveolos comienza el ciclo celular luego de la unión a los receptores ECA2. Para alcanzar los ECA2 del endotelio vascular por su paso en el intersticio genera inflamación que aumenta luego de la lesión vascular con formación de trombo local y mayor inflamación intersticial. La tomografía muestra el patrón en vidrio esmerilado.

La lesión inicial al momento de la consulta se manifiesta en las imágenes, especialmente en la tomografía computada, como vidrio esmerilado periférico con una sensibilidad del 86%⁸, y en la radiografía de tórax con una sensibilidad del 59%. Por localizarse las lesiones en áreas periféricas del pulmón, cercanas a la pared torácica están al alcance de ser detectadas por la ecografía pulmonar^{19, 20}. Esta tiene un papel destacado siendo comparable la sensibilidad a la tomografía de tórax para detectar lesiones pulmonares por COVID-19. Cuando la Tomografía evidencia imágenes patológicas en vidrio esmerilado, se observan en la ecografía pulmonar imágenes correspondientes a las líneas B y un artefacto típico llamado “haz de luz” en muchos de los pacientes con neumonía por COVID-19²¹. La ecografía pulmonar tiene además el beneficio de ser fácil de realizar a los pies de la cama del enfermo pudiendo repetirse diariamente para seguimiento de progresión de la lesión pulmonar o su mejoría, sin irradiar al enfermo²².

Con la clínica inicial y la presencia de alteraciones patológicas en estudios por imágenes, nos encontramos frente al diagnóstico de neumonía por COVID-19, y cuando se profundiza la hipoxemia con requerimiento de ventilación mecánica la enfermedad progresa al distrés respiratorio.

El distrés respiratorio del adulto (ARDS), es el compromiso pulmonar severo secundario a diferentes etiologías, en especial la sepsis. Por su severidad requiere ventilación mecánica. Recientemente se ha clasificado el distrés de la COVID-19 en dos fenotipos claramente diferentes, uno con poco compromiso pulmonar radiológico y mecánico, pero con la presencia de hipoxemia, denominado low “L” o bajo, y el otro con los clásicos criterios del ARDS denominado high, “H” o alto²³.

El fenotipo “L”²⁴ es la expresión característica de la unidad lesional inicial de la patología. Se evidencia en la tomografía computada de tórax por la presencia de pulmones aireados con poco compromiso periférico en vidrio esmerilado, pulmones de peso normal y distensibles evaluado por unidades Hounsfield, pero con la presencia de hipoxemia que no se relaciona con el escaso grado de compromiso anatómico en la TC²⁴.

El fenotipo “H”^{23, 24} corresponde a los pacientes que cumplen con los criterios clásicos del ARDS²⁵. En ellos la ventilación mecánica brinda el soporte ventilatorio hasta resolver la causa de la insuficiencia respiratoria aguda. El pronóstico del ARDS mejora cuando se instaura un tratamiento precoz.

La ventilación de protección pulmonar en los pacientes con ARDS^{26, 27}, la intubación precoz, la relajación neuromuscular²⁸, la búsqueda de una presión positiva al final de la espiración (PEEP) óptima y la pronación^{29, 30} son todas medidas de tratamiento que buscan disminuir la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI)³¹.

Si bien parece claro pensar en ARDS, su reconocimiento clínico en el momento del cumplimiento de los criterios del SDRA fue del 34% en un estudio prospectivo multicéntrico³². Esto sugiere que el diagnóstico del SDRA se retrasa con frecuencia en estos pacientes.

Por esto hablar de fenotipos, o no, puede generar controversias³³. Lo claro es que frente a pacientes que llegan en gran número y requieren ventilación mecánica, el tratamiento de soporte ventilatorio debe estar basado en la evidencia. Esto sí ha demostrado disminuir la mortalidad³⁴. Una de estas medidas terapéuticas constituye la PEEP. Una PEEP óptima debe reclutar alveolos y reducir la atelectotrauma, por medio de las maniobras de reclutamiento alveolar³⁴ y no debe ser excesiva para evitar el barotrauma y biotrauma por hiperdistensión alveolar (disminuir el estrés pulmonar)³⁵. Para lograr esto no se debería superar los 30 cm de agua de presión *plateau* o según la presión de distensión (driving pressure por las siglas en inglés) no debería superar los 15 cm de agua³⁵. La presión de distensión constituye una variable de la mecánica respiratoria optimizando la PEEP: presión meseta (volumen corriente) menos la PEEP total (PEEP programada + auto PEEP).

La evidencia anatomopatológica³⁶ de las autopsias de los pacientes fallecidos por SARS CoV2 en relación a pulmones normales (pulmones para trasplante no trasplantados) y de distrés por influenza (H1N1), se inclinaría hacia la teoría de fenotipos^{23, 24}, ya que los pulmones en COVID-19 tienen un peso intermedio entre uno normal y un distrés en la enfermedad por influenza. Presentan 9 veces más microtrombos capilares alveolares y angiogénesis de nuevos vasos (intususceptiva).

La neoangiogenesis (angiogénesis intususceptiva y de brotación)³⁶ no solo diferencian esta patología en la fase aguda, sino que nos debe preparar para las secuelas y un correcto seguimiento ya que el compromiso vascular se asemeja a la NSIP en fase final, abriéndonos una visión para la post pandemia. El

conocimiento de todos los estímulos inmunológicos y el balance de esta respuesta nos abren un nuevo panorama que deberemos evaluar para futuras terapéuticas dirigidas

Otro concepto a tener presente es la disincronía de apilamiento de la respiración en la interacción paciente ventilador. Esto se produce cuando, en los ciclos inspiratorios sucesivos, la exhalación es incompleta por esfuerzo inspiratorio temprano del paciente en la fase espiratoria de la máquina. Esto mejora aumentando el volumen corriente, pero cuando se está en presencia de volúmenes altos superpuestos se favorece el riesgo de VILI³⁷.

La hiperventilación en sí misma, ha demostrado en trabajos experimentales en animales, que perpetuada en el tiempo produce caída de la paO_2 , de la compliance estática, y el desarrollo de alteraciones pulmonares con manifestaciones patológicas en la radiografía de tórax³⁸.

El daño pulmonar auto infringido por el paciente con insuficiencia respiratoria (P SILI) durante la ventilación espontánea^{39, 40} se caracteriza por el aumento de la conducción del impulso respiratorio generando una mayor excursión diafragmática y presión diferencial esofágica (swing esofágico). Esto se transmite a la superficie pleural, aumenta la presión transpulmonar. Se genera así un aumento en el volumen corriente (V_t). Este aumento de la presión pleural se transmitirá en forma homogénea en un pulmón sano, pero en pulmones lesionados⁴¹, la mayor elasticidad de la zona dañada genera mayor fuerza de retracción contrapuesta a la presión pleural, con mayor concentración de presión en dicha zona para poder expandir el pulmón. Estas fuerzas se transmiten también a los capilares pulmonares y generan fuga vascular³⁹ (**Figura 2 C**).

En el modelo de fuerzas de Mead et al⁴², la mala distribución del estrés y la tensión a lo largo de un parénquima pulmonar no homogéneo, es la base teórica para el daño inducido por la apertura y cierre a un V_t alto o entre dos estructuras pulmonares contiguas que presentan una elasticidad diferente⁴³ (**Figura 2 B**).

La mayor elastancia de la zona lesionada (mayor presión de retroceso a igual presión pleural) aumenta el estrés y la tensión local, produciéndose movimiento de aire dentro del pulmón sin cambio del V_t , *pendelluf* o movimiento pendular de aire, atraído por la mayor retracción, esta presión se transmite también en el intersticio a los vasos, aumentando la fuga vascular. Esto aumenta el daño local perpetuando la lesión, y en caso de persistir llevaría a la progresión lesional originando un círculo vicioso⁴⁰.

Puntos clave: MECANICA PULMONAR²⁴:

1. Pulmones aireados con poca lesión periférica.
2. Compliance normal.
3. Mayor tensión y estrés pulmonar en la zona de lesión, y mayor swing esofágico que aumenta y perpetúa la lesión local.

El mayor impulso de conducción ventilatoria del sistema nervioso central en pacientes con COVID-19 (como un arco reflejo), sería el generador de toda la progresión y perpetuación de la patología luego del daño inicial. Esto explica que en esta patología el compromiso que lleva a la hipoxemia no es solo justificado por la inflamación y trombosis local.

Además el virus accedería a los centros respiratorios⁴⁴ por vía trans sináptica desde el pulmón, como ha sido demostrado en otros coronavirus^{45, 46}, existiendo neurotrofismo, especialmente hacia el tronco cerebral y tálamo (**Figura 2 A**). Esto podría generar un desequilibrio en los núcleos inspiratorio/espiratorio (complejo Böttinger)⁴⁷ produciéndose un estímulo ventilatorio que determina un mayor volumen y frecuencia con la consiguiente polipnea y taquipnea. El paciente se observa clínicamente disneico, con mayor excursión torácica y frecuencia respiratoria, pero al no tener una mecánica pulmonar alterada, el reflejo de Hering Bauer de estiramiento no se estimula precozmente. EL pulmón en esta situación es complaciente para un volumen pulmonar mayor, y por consiguiente, la percepción de la respiración no es dificultosa y no siempre será referida por el paciente la disnea. Además, la trombosis y la inflamación local alteran la respuesta vasoconstrictora a la hipoxia alveolar alterando la vasoreactividad⁴⁸

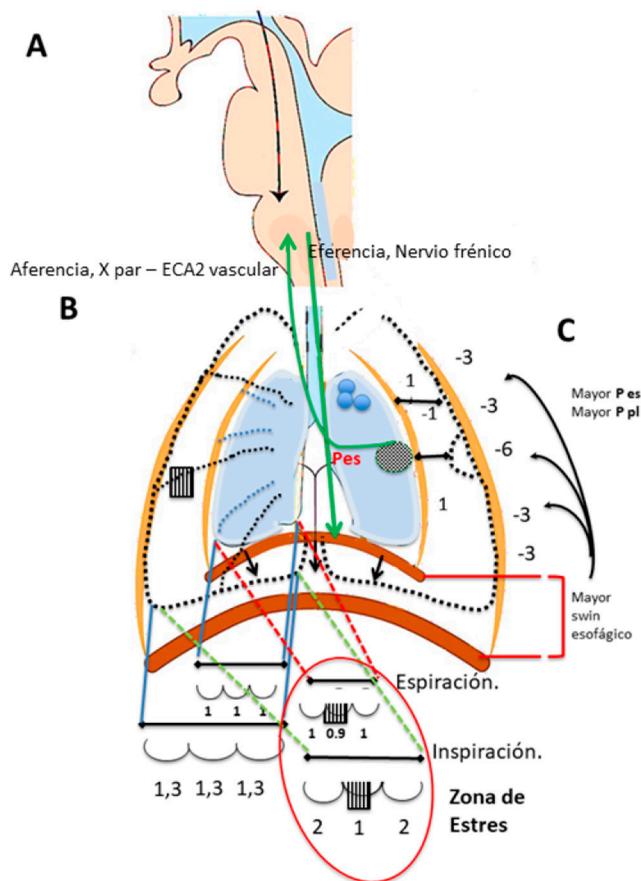


Foto 2. El virus llega al pulmón por la vía aérea, de allí por la vía vascular y los receptores ECA 2 cerebrales o trans sináptica afecta el tronco cerebral. Aumenta el estímulo ventilatorio por eferencia del nervio frénico (A). La lesión inicial genera cambios de las propiedades elásticas del pulmón por afectación en los alveolos. El mayor estímulo eferente desde el tronco cerebral genera un aumento de la conducción respiratoria generando un impulso diafragmático mayor, que se traduce en una mayor presión diferencial esofágica, por consiguiente pleural, aumentando la presión transpulmonar. Este aumento de presión en la superficie pleural no es homogéneo al haber una lesión subpleural (C). Este parénquima no homogéneo genera una mayor tensión o estrés mecánico cuya consecuencia es la "fuga vascular" generando un círculo vicioso de mayor lesión o estrés (B).

con progresión de la hipoxemia. Esto puede ser otro estímulo para el aumento de la FR. Los gases en sangre inicialmente presentan hipoxemia leve con paCO_2 baja o normal.

El aumento del estímulo del impulso ventilatorio por acción directa del virus en el tronco encefálico va a generar por la alteración de la mecánica pulmonar, swing esofágico, mayor estrés y tensión local pulmonar con la perpetuación y daño pulmonar. La consecuencia resulta en hipoxemia. Luego de la lesión inicial alveolo-intersticio-vascular, esta es la segunda lesión de relevancia por acción directa del virus en los centros respiratorios.

La mecánica casi normal hace que el paciente no tenga percepción de la disnea (polipnea y taquipnea) ya que no presenta estímulo restrictivo por los receptores alveolares (de estiramiento) ante el mayor estímulo de conducción del centro respiratorio.

Por otro lado, como la hipoxemia progresa paulatinamente con los días, se comportaría como la respuesta de aclimatación en la altura que requiere de 1 a 3 días para adaptarse a la situación de falta de oxígeno⁴⁹. Situación que tampoco genera conciencia de su presencia⁵⁰, la hipoxemia, debido a la instalación lenta y progresiva, llamándola disnea feliz. Estas dos situaciones, el leve compromiso del parénquima pulmonar y la adaptación a la hipoxemia en los días subsiguientes podrían ser las causas de la ausencia de la percepción de disnea por el paciente.

Recientemente una publicación de pronación inicial en un pequeño subgrupo de pacientes con ventilación no invasiva (VNI) por COVID-19, demostró la disminución de la frecuencia respiratoria en posición prona⁵¹ persistiendo este efecto al retornar a la posición en supina. De esta manera la pronación precoz al bajar la FR junto a la administración de oxígeno en pacientes con hipoxemia serían medidas que disminuirían la progresión de la enfermedad.

El reconocimiento de las características clínicas fisiopatológicas, junto a los antecedentes, nos va a permitir poder dirigir la sospecha del diagnóstico y con apoyo de la ecografía generar un primer screening de la COVID-19. La saturación en sí misma y la autopronación⁵² frente a un descenso de la saturación, pueden ser los gestos iniciales ante la progresión de la enfermedad.

La falta de respuesta a la auto pronación y aporte de oxígeno permitiría identificar precozmente pacientes vulnerables que van a requerir intubación y ventilación mecánica, y sería una medida terapéutica para evitar la progresión de la patología. Estos son nuestros desafíos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004; 10: S88-S97. DOI:10.1038/nm1143
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74. DOI.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation application. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 577-82. DOI: 10.7326/M20-0504
5. Inglesby TV. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 323(21): 2186-7. DOI:10.1001/jama.2020.7878
6. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard Data last updated: 2020/6/20, 1:38pm CEST <https://covid19.who.int/>
7. Huang Ch, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 3: 1-5. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
10. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus . *J Virol.* 2020 DOI:10.1128/jvi.00127-20.
11. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 180: 281-92. DOI.org/10.1016/j.cell.2020.02.058
12. Yan R, Zhang Y, Li Y et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367 (6485): 1444-8. DOI: 10.1126/science.abb2762
13. Tay MZ, Poh ChM, Rénia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 363-74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
14. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-22. DOI.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
15. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; 173: 268-77. DOI: 10.7326/M20-2003
16. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19 associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; : 1-14.. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3
17. Zhou D, Dai Sh-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1667-70. DOI:10.1093/jac/dkaa114
18. Berri F, Rimmelzwaan GF, Hanss M, et al. Plasminogen Controls Inflammation and Pathogenesis of Influenza Virus Infections via Fibrinolysis. *PLoS Pathog* 2013; 9(3): e1003229. DOI:10.1371/journal.ppat.1003229.

19. Lomoroa P, Verdeb F, Zerbonia F, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open*. 2020; 7: 100231. DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100231.
20. Huang Y, Wang S, Liu Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Research Square* 2020. DOI:10.21203/rs.2.24369/v1.
21. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Int Care Med* 2020. DOI. org/10.1007/s00134-020-06048-9.
22. Pérez Pallarés J, Flandes Aldeyturriaga J, Cases Viedma E, y col. Recomendaciones de Consenso SEPAR-AEER sobre la utilidad de la ecografía torácica en el manejo del paciente con sospecha o infección confirmada con COVID-19. *Arch Bronconeumol* 2020; 56 (Suppl 2): 27-30. DOI:10.1016/j.arbres.2020.03.019
23. Marini JJ, Gattinoni LJ. Management of COVID-19 Respiratory Distress *JAMA* April 24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.6825
24. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P et al. COVID-19 pneumonia: diferent respiratory treatments for diferent phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1099–102 DOI:10.1007/s00134-020-06033-2.
25. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23): 2526-33. DOI:10.1001/jama.2012.5669
26. Passos Amato MB, Valente Barbas CS, Machado Madeiros D, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
27. Brower RG, Morris A, Schoenfeld D, 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. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
28. Papazian LA, Forel JM, Gacouin AR, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
29. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respiratory Care* 2015; 60 (11) 1660-687.
30. Scholten EL, Beitler JR, Prisk K, et al. Treatment of ARDS with Prone Positioning. *Chest* 2017; 151(1): 215-24. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.032
31. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine*. 1993; 21(1): 131-43. DOI: 10.1097/00003246-199301000-00024
32. Bellani G, Laffey JG, Pham T, 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): 788-800. DOI:10.1001/jama.2016.0291.
33. Bos DJ, Sinha P, Robert P, Dickson RP. The perils of premature phenotyping in COVID: a call for caution. *ERJ* 2020. DOI: 10.1183/13993003.01768-2020.
34. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al; Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1335-45.
35. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M and Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care* 2016; 20: 276. DOI 10.1186/s13054-016-1446-7.
36. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
37. Beitler JR, Sands SA, Loring SH, et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking desynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. *Intensive Care Med* 2016; 42, 1427-36.
38. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988; 15: 8-14.
39. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 250-2.
40. Brochard L, Slutsky A and Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195 (4): 438-42. DOI:10.1164/rccm.201605-1081CP
41. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al. Spontaneous Effort Causes Occult Pendelluft during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(12): 1420-7. doi: 10.1164/rccm.201303-0539OC
42. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970; 28 (5): 596-608.
43. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med*. 2017; 5: 286. 10.21037/atm.2017.07.08
44. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2007; 81: 813-21.
45. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, et al. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol*. 2020 May 22. DOI:10.1111/ene.14277

46. Yan-Chao L, Wan-Zhu B, Tsutomu H. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Mar 11. DOI: 10.1002/jmv.25728
47. Jonkman AH, de Vries H, Heunks LM. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment. *Crit Care.* 2020; 24: 104.
48. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest.* 2017; 151: 181-92.
49. Ortiz Naretto AE, Pereiro MP, Ernst G, et al. Effect of mild obstructive sleep apnea in mountaineers during the climb to Mount Aconcagua. *Sleep Sci.* 2020; 13(2):138-44. DOI: 10.5935/1984-0063.20190146.
50. Anoop UR, Kavita Verma. Happy Hypoxemia in COVID-19-A Neural Hypothesis. *ACS Cheml Neurosci.* 2020, 11, 13: 1865-7. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00318
51. Sartini Ch, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2020; 323(22): 2338-40. DOI:10.1001/jama.2020.7861
52. Ng Z, Tay WCh, Ho ChHB. Awake Prone Positioning for Non-intubated Oxygen Dependent COVID-19 Pneumonia Patients. *Eur Respir J* 2020; in press. DOI.org/10.1183/13993003.01198-2020.