

Guía Operativa para el manejo clínico de la Infección Respiratoria Aguda Grave por COVID-19

**DIRECCIÓN
NORMATIVA
DE SALUD**

VERSIÓN 25 de marzo del
2020, Ciudad de México.



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIRECTORIO

Mtro. Luis Antonio Ramírez Pineda

Director General

Dr. Ramiro López Elizalde

Director Normativo de Salud

Lic. Mónica González Ortega

Subdirectora de Gestión y Evaluación en Salud

Dr. Fiacro Jiménez Ponce

Subdirector de Regulación y Atención Hospitalaria

Dr. Jorge Alberto Ramos Guerrero

Subdirector de Prevención y Protección a la Salud

GRUPO TÉCNICO OPERATIVO

Dra. Ma. Guadalupe Espitia Hernández

Neumóloga adscrita a Dirección Normativa de Salud

Dr. Marco Antonio Castillo Morán

Jefe de Servicios de Atención Médica Familiar

Dr. Óscar Flores Munguía

Jefe del Departamento de Vigilancia y Control Epidemiológico

Dr. Miguel Angel Nakamura López

Jefe del Departamento de Programas Especiales.

CONTENIDO

Abreviaturas.....	4
1.- Introducción.....	5
2.- Generalidades.....	6
3.- Definiciones operacionales.....	9
4.- Triage para reconocer y clasificar a los pacientes con <i>Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)</i>	11
5.- Síndromes clínicos asociados con la infección por SARS-CoV-2.....	12
1. Enfermedad no complicada.....	12
2. Enfermedad en ancianos y pacientes inmunodeprimidos.....	12
3. Neumonía Leve.....	12
4. Neumonía Grave el paciente adolescente o adulto.....	13
5. Neumonía Grave el paciente pediátrico.....	13
6. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).....	13
7. Sepsis.....	14
8. Choque séptico	15
6.- Medidas apropiadas de <i>prevención y control de infecciones (PCI)</i> de Implementación inmediata.	16
7.- Terapia de soporte inicial y monitoreo.....	19
8.- Recolección de muestras para diagnóstico molecular y laboratorio...23	
1.- Tipo de muestra.....	23
2.- Procedimiento para toma de muestras clínicas	23
9.- Medidas de bioseguridad para la toma de muestra	31
10.- Manejo de la <i>insuficiencia Respiratoria Hipoxémica</i> y el <i>Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)</i>	33
1.- Recomendaciones de sistemas no invasivos.....	33
2.- Recomendaciones para la ventilación no invasiva (VNI).....	34

3.- Consideraciones en la selección de estrategia de ventilación.....	35
11.- Manejo del Choque Séptico.....	39
12.- Prevención de Complicaciones.....	43
13.- Tratamientos específicos anti- SARS-CoV-2.....	45
14.- Consideraciones especiales para pacientes embarazadas.....	46
15. Referencias.....	47

ABREVIATURAS

IRA, Infección Respiratoria Aguda.

PA, Presión Arterial.

Lpm, latidos por minuto.

CPAP, presión positiva continua en la vía aérea.

FiO₂, fracción de oxígeno inspirado.

PAM, presión arterial media.

VNI, ventilación no invasiva.

OI, Índice de oxigenación.

OSI, índice de oxigenación usando SpO₂.

PaO₂, presión parcial de oxígeno.

PEEP, Presión Positiva al Final de la Respiración.

PAS, Presión Arterial Sistólica.

DE, Desviación Estándar.

SIRS, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

SpO₂, Saturación de oxígeno.

EPI; Equipo de protección personal

ONAF; Oxígeno nasal de alto flujo.

1.- INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una extensa familia de virus, que causan infecciones en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos, se describe como una enfermedad zoonótica. Los coronavirus que afectan al ser humano van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por el virus del *Síndrome Respiratorio Agudo Grave* (SARS) y el *Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo* (MERS-CoV). Estos virus presentaron una tasa de letalidad alta (1). En el 2017, la Organización Mundial de la Salud agregó a estos virus en la lista de Patógenos Prioritarios. Se describe en 2019 un nuevo coronavirus denominado **SARS-CoV-2** (causante de la enfermedad conocida como **COVID-19**), el cual es considerado una emergencia sanitaria internacional.

En el Instituto, debido a la importancia del problema de Salud Pública antes referido, es necesario realizar una guía operativa que establezca de manera homogénea e integral los lineamientos base para la atención médica de estos pacientes. La presente **Guía Operativa para el manejo clínico de la Infección Respiratoria Aguda Grave por COVID-19**, esta dirigida a los profesionales de la salud que atienden pacientes adultos y pediátricos con infección respiratoria aguda grave asociada **SARS-CoV-2**.

No pretende desplazar el juicio clínico y experiencia de los especialistas, sino fortalecer y estandarizar el manejo clínico de estos pacientes con una guía actualizada basada en las mejores practicas para el manejo de pacientes gravemente enfermos por SARI y Neumonía Aguda Grave que orienten las acciones de control que mitiguen o eliminen riesgos y daños a la salud de esta población derechohabiente.

2.- GENERALIDADES

Los coronavirus son miembros de la familia *Coronaviridae* y de la subfamilia *Coronavirinae*, del orden *Nidovirales* (Comité Internacional de Taxonomía de virus): esta subfamilia consta de cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (con base en sus relaciones filogenéticas y estructuras genómicas); los *alfacoronavirus* y *betacoronavirus* infectan solo mamíferos; los *gammacoronavirus* y los *deltacoronavirus* infectan a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar mamíferos. Los *Alfacoronavirus* y *betacoronavirus* generalmente causan enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. (2) Los *Alfacoronavirus* y los *betacoronavirus* pueden representar una gran carga de enfermedad para los animales, específicamente en el ganado; estos virus incluyen la transmisibilidad de los virus de gastroenteritis en el ganado porcino, como el caso del virus de diarrea entérica porcina (PEDV) y el coronavirus del síndrome de diarrea aguda porcina recientemente surgido (SADS-CoV). (2)

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo no segmentados envueltos.(4) Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, envueltos y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. Poseen una nucleocápside de simetría helicoidal y en su envoltura presenta una estructura glicoproteica (glycoprotein spike), codificada en la región S de su genoma, que es la proteína responsable de la unión con las células de su hospedador y por tanto, responsable del tropismo del virus. (5)

Sin embargo existe dos virus altamente patógenos: SARS-CoV y MERS-CoV, estos causan síndromes respiratorios severos en humanos a diferencia de los otros cuatro coronavirus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1), que

inducen solo enfermedades leves del tracto respiratorio superior en huéspedes inmunocomprometidos, aunque algunos de ellos puede causar infecciones graves en bebés, niños pequeños y personas mayores (2).

De acuerdo a las bases de datos de secuencias actuales, todos los coronavirus humanos tienen orígenes animales: SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E tiene su origen en los murciélagos; HCoV-OC43 y HKU1 probablemente se originaron en roedores (3). Los animales domésticos pueden tener roles importantes como hospederos intermedios que permiten la transmisión del virus de huéspedes naturales a humanos. Adicionalmente, los animales domésticos también pueden sufrir enfermedades causadas por coronavirus transmitidos por los murciélagos (3).

SARS-CoV-2 y COVID-19

En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía de causa desconocida surgieron en Wuhan, Hubei, China, con presentaciones clínicas muy parecidas a la neumonía viral. El análisis de secuenciación profunda de muestras del tracto respiratorio inferior indicó un nuevo coronavirus, que se denominó nuevo coronavirus 2019 (inicialmente 2019-nCov, actualmente SARS-CoV-2). Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha de este informe apuntan a que muy probablemente el virus provenga de murciélagos y se transmitiera al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (donde aparte de marisco se vendían otros animales vivos) (6).

Los virus causantes de los primeros casos asociados al mercado de Wuhan, se aislaron en cultivos de células del tracto respiratorio humano; una vez observado el efecto citopático, los virus cultivados fueron purificados hasta obtener su secuencia genómica, la secuencia obtenida coincidía con la que se obtuvo directamente de las muestras respiratorias de varios pacientes en estudio (5, 7).

En total, se pudo obtener la secuencia de ARN completa de 8 muestras correspondientes a 8 pacientes infectados por este agente; una vez realizada la caracterización genómica y su secuenciación, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con un virus SARS detectado en murciélagos, un 79% de identidad con el SARS-CoV y un 50% de identidad con el MERS-CoV. Se realizó una RT-PCR genérica ya empleada para detectar la región RdRp (gen RdRp de la ARN polimerasa dependiente de ARN) presente en cualquiera de los miembros de la familia de los coronavirus siendo esta positiva y demostrando la pertenencia de este nuevo virus al género *Betacoronavirus*.

Aun siendo este nuevo agente aislado similar a otros *betacoronavirus* detectados en murciélagos, es diferente del SARS-CoV y del MERS-CoV, y conforma un nuevo linaje del subgénero *Sarbecovirus* dentro del género *Betacoronavirus*. Donde más diferencias se han observado entre las especies de coronavirus detectados de murciélagos cuya secuencia es conocida y la secuencia del SARS-CoV-2 es en el gen S que codifica la glicoproteína de la envoltura, responsable del tropismo celular.

3.- DEFINICIONES OPERACIONALES

Las definiciones operacionales están sujetas a cambios y serán actualizados de acuerdo con la disponibilidad de información adicional únicamente por el *Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica* (CONAVE). La definición que se presenta es la emitida el día 24 de marzo 2020¹.

Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que en los últimos 7 (siete) días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea¹

Acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Disnea (dato de gravedad)
- Artralgias
- Mialgias
- Odinofagia / ardor faríngeo
- Rinorrea
- Conjuntivitis
- Dolor torácico

Caso confirmado: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.**

¹En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.

Adecuese la definición de caso sospechoso y confirmado a la versión oficial vigente posterior a la publicación de esta guía.

Asimismo, el CONAVE estableció que se migrará a un sistema de vigilancia centinela, que se realizará en las *Unidades de Salud Monitoras de Influenza* (USMI) ya activas para el *Sistema de Vigilancia Epidemiología de Influenza* (SISVEFLU), utilizando las claves actuales con que cuentan y el porcentaje de muestreo será el siguiente:

- Casos sospechosos con **síntomas leves: 10% (ambulatorios)**.
- Casos sospechosos con **sintomatología grave: 100%** (dificultad respiratoria).
- **Todas las unidades médicas del país deberán tomar el 100% de muestras a pacientes graves** que cumplan definición de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG).

Las unidades No USMI, podrán realizar **toma de muestra al 100% de casos sospechosos de COVID-19 graves**, las cuales deberán enviarse a través de Jurisdicción Sanitaria al *Laboratorio Estatal de Salud Pública* (LESP) o, en el caso de unidades de la Ciudad de México, enviarse directamente a la *Unidad de*

¹ *Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica* (CONAVE); **Oficio DGE-DG-DVEENT 02595 2020** ; 24 de marzo del 2020.

Análisis y Referencia Viroológica (UARVI) del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Cabe mencionar que las USMI no serán centros de referencia para la atención de casos y todas las unidades médicas de los tres niveles podrán recibir y atender pacientes con sospecha de COVID-19.

4.- Triage para reconocer y clasificar a los pacientes con Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)

Identificación temprana de pacientes con IRAG asociada con sospecha de infección por SARS-CoV-2:

- a) *Reconozca y clasifique* a todos los pacientes con IRAG en el primer punto de contacto con el sistema de atención médica:
 - I. Consultorio de Unidad de Medicina Familiar
 - II. Consultorio de los Servicios de urgencias
- b) Considere el SARS-CoV-2 como una posible etiología de la IRAG con consideraciones epidemiológicas características, sin olvidar Influenza A (H1N1) y otras infecciones virales emergentes.
- c) *Inicie tratamiento basado en la gravedad* de la enfermedad.
- d) SARS-CoV-2 puede presentarse como enfermedad *leve, moderada o grave*; en este último se incluye *Neumonía Aguda Grave (NAG), Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA), Sepsis y Choque Séptico*
- e) La identificación temprana de pacientes con manifestaciones graves permite el inicio de tratamiento optimizado y un ingreso seguro y rápido con la adecuada derivación acorde al protocolo establecido:
 - I. Unidad de cuidados Intensivos.
 - II. Hospitalización con aislamiento estricto.
- f) Los pacientes con *enfermedad leve* pudieran no requerir hospitalización a excepción de aquellos casos que tengan un historial de progresión rápida de síntomas.

- g) Los pacientes con *enfermedad leve dados de alta* deben recibir instrucciones de regresar si presentan datos de alarma o presentan un empeoramiento de los síntomas

Definiciones de pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave (IRAG), sospechoso de Síndrome viral agudo

- IRA con antecedente de fiebre* $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y tos seca
- Inicio de los síntomas dentro de los últimos 10 días y requiera de hospitalización

*La ausencia de fiebre no excluye la infección viral

5.- Síndromes clínicos asociados con la infección por SARS-CoV-2

La expresión clínica puede variar entre pacientes y momentos evolutivos de la propia enfermedad (Cuadro 1):

Cuadro 1.- Síndromes clínicos asociados con la infección por SARS-CoV-2

9. Enfermedad no complicada
10. Enfermedad en ancianos y pacientes inmunodeprimidos
11. Neumonía Leve
12. Neumonía Grave
13. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
14. Sepsis
15. Choque séptico

1. Enfermedad no complicada

- a. Los pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden presentar síntomas inespecíficos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar, cefalea, osteomalgias o malestar generalizado

2. Enfermedad en ancianos y pacientes inmunodeprimidos

- a. Pueden presentar síntomas atípicos, pueden no tener síntomas de deshidratación, sepsis o dificultad para respirar.

3. Neumonía Leve

- a. Paciente con neumonía sin síntomas de gravedad.
 - i. Pacientes pediátricos con neumonía no grave
 - 1. Signos y síntomas de neumonía no grave con tos o dificultad para respirar con respiración rápida:
 - a. Respiraciones /minuto
 - i. <2 meses, ≥ 60 .
 - ii. 2–11 meses, ≥ 50 .
 - iii. 1 a 5 años, ≥ 40 .

4. Neumonía Grave en el paciente adolescente o adulto

- a. Fiebre o sospecha de infección respiratoria más una frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min, dificultad respiratoria severa o $SpO_2 < 90\%$ en el aire ambiente ⁽¹⁾

5. Neumonía Moderada a Grave en el paciente pediátrico

- a. Niño con tos o dificultad para respirar, además de al menos uno de los siguientes:
 - i. Cianosis central o $SpO_2 < 90\%$;
 - ii. Dificultad respiratoria severa (por ejemplo, gruñidos, tiraje intercostal o retracción severa);
 - iii. Signos de neumonía con un signo de peligro general: incapacidad para amamantar o beber, letargo o pérdida del conocimiento o convulsiones.
 - iv. Otros signos de neumonía pueden estar presentes: extracción del tórax, respiración rápida (Respiraciones /minuto)
 - a. <2 meses, ≥ 60 .
 - b. 2–11 meses, ≥ 50 .
 - c. 1 a 5 años, ≥ 40 . ⁽²⁾
 - v. El diagnóstico es clínico; las imágenes de tórax pueden excluir complicaciones.

6. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁽⁷⁻⁹⁾

- a. Síntomas respiratorios nuevos o que empeoran dentro de una semana del insulto clínico conocido.

b. *Imagen de tórax* (radiografía, tomografía computarizada o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales, que no se explican completamente por derrames, colapso lobular o pulmonar, o nódulos.

c. *Origen del edema*: insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática del edema si no hay un factor de riesgo presente.

d. *Evaluación del estado de oxigenación en SDRA*

i. Adultos

1. SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, 7 o no ventilado).⁽⁸⁾
2. SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, 7 o no ventilado.⁽⁸⁾
3. SDRA grave: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$,⁽⁷⁾ o no ventilados.⁽⁸⁾
 - a. Cuando PaO_2 no está disponible, $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 315$ sugiere SDRA (incluso en paciente no ventilado, tenga en cuenta $\text{OI} = \text{índice de oxigenación}$ y $\text{OSI} = \text{índice de oxigenación usando } \text{SpO}_2$: considerar BIPAP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ a través de la máscara facial completa: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 264$

ii. Niños

1. SDRA leve (invasivo ventilado): $4 \leq \text{OI} < 8$ o $5 \leq \text{OSI} < 7.5$
2. ARDS moderado (ventilación invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ o $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$
3. ARDS grave (ventilación invasiva): $\text{OI} \geq 16$ u $\text{OSI} \geq 12.3$

7. **Sepsis** ^(9,10)

a. Adultos: Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección sospechada o comprobada

- i. Los signos de disfunción orgánica incluyen:
 1. Estado mental alterado.
 2. Respiración difícil o rápida.

3. Baja saturación de oxígeno.
4. Gasto urinario reducido.
5. Frecuencia cardíaca rápida.
6. Pulso débil
7. Extremidades frías o presión arterial baja.
8. Equímoisis o petequias.
9. Evidencia de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato alto o hiperbilirrubinemia.

- b. Niños: infección sospechada o comprobada y criterios ≥ 2 SIRS, uno de los cuales debe ser temperatura anormal o recuento de glóbulos blancos.

8. **Choque séptico** ^(10,12)

- a. Adultos: Hipotensión persistente a pesar de la reanimación volumétrica, que requiere vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg y un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L.
- b. Niños ⁽¹²⁾: cualquier hipotensión (PAS $< 5^{\circ}$ percentil o > 2 DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes:
 - i. Estado mental alterado;
 - ii. Taquicardia o bradicardia (HR < 90 lpm o > 160 lpm en lactantes y HR < 70 lpm o > 150 lpm en niños);
 - iii. Llenado capilar prolongado (> 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos delimitadores;
 - iv. Taquipnea;
 - v. Piel moteada o erupción petequial o purpúrica;
 - vi. Aumento de lactato;
 - vii. Oliguria o anuria.
 - viii. Hipertermia o hipotermia.

** Si la altitud es superior a 1000 metros sobre el nivel del mar, el factor de corrección se debe calcular de la siguiente manera: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \times \text{Presión barométrica} / 760$.

*** La puntuación SOFA varía de 0 a 24 e incluye puntos relacionados con seis (6) sistemas de órganos: *respiratorio* (hipoxemia definida por $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ baja), *coagulación* (plaquetas bajas), *hígado* (bilirrubina alta), *cardiovascular* (hipotensión), *sistema nervioso central* (bajo nivel de conciencia definido por la Escala de coma de Glasgow) y *renal* (baja producción de orina o alta creatinina).

La sepsis se define por un aumento en la puntuación de la Evaluación de la insuficiencia orgánica (SOFA) secuencial [relacionada con la sepsis] 13 de ≥ 2 puntos. Suponga que el puntaje inicial es de cero si no hay datos previos disponibles.

6.- Medidas apropiadas de prevención y control de infecciones (PCI) de Implementación inmediata.

La implementación inmediata de medidas apropiadas de PCI es una parte crítica e integral del manejo clínico de los pacientes y debe iniciarse en el punto de ingreso del paciente al hospital (típicamente el Departamento de Emergencias).

Las precauciones estándar siempre deben aplicarse de manera rutinaria en todas las áreas de los centros de atención médica.

Las precauciones estándar incluyen higiene de manos; uso de EPP (equipo de protección personal) para evitar el contacto directo con la sangre, los fluidos corporales, las secreciones (incluidas las secreciones respiratorias) y la piel no intacta de los pacientes.

Las precauciones estándar también incluyen la prevención de pinchazos con agujas o lesiones por objetos punzantes; gestión segura de residuos; limpieza y desinfección de equipos; y limpieza del medio ambiente.

Medidas de prevención y control de infecciones para pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 ^{®14,15)}

1. En el *triaje* déle al paciente sospechoso una máscara médica y dirija al paciente a un área separada, una sala de aislamiento si está disponible.
2. Mantenga al menos un (1) metro de distancia entre los pacientes sospechosos y otros pacientes.
3. Indique a todos los pacientes que se cubran la nariz y la boca al toser o estornudar con pañuelos desechables o con el codo flexionado para otros.
4. Realice la *higiene de acuerdo a los cinco momentos del Lavado de Manos* (Tabla 1)

Tabla1.- Mis cinco momentos para la Higiene de Manos		
Momento		Técnica
1	Antes de tocar a un paciente	Higiene con solución alcoholada o agua y jabón
2	Antes de realizar cualquier procedimiento limpio o aséptico	Lavado con agua y jabón
3	Después de haber estado expuesto a líquidos corporales	Lavado con agua y jabón
4	Después de tocar a un paciente	Higiene con solución alcoholada o agua y jabón
5	Después de tocar el entorno de un paciente	Higiene con solución alcoholada o agua y jabón
Nota: Adicionalmente, se deberá realizar lavado con agua y jabón cuando las manos se encuentren visiblemente sucias, así como después de estornudar, toser, limpiarse la nariz y antes y después de ingerir alimentos e ir al baño.		

5. *Aplice precauciones de gotas.* Las precauciones de gotas evitan la transmisión de virus respiratorios por gotas grandes (Tabla 2).
6. Use una mascarilla médica si trabaja dentro de 1-2 metros del paciente.
7. Coloque a los pacientes en habitaciones individuales o agrupe a aquellos con el mismo diagnóstico etiológico.
8. Si no es posible un diagnóstico etiológico, agrupe pacientes con diagnóstico clínico similar y basados en factores de riesgo epidemiológico, con una separación espacial.
9. Al brindar atención en contacto cercano con un paciente con síntomas respiratorios (por ejemplo, tos o estornudos), use protección para los ojos (mascarilla o gafas), ya que pueden producirse aerosoles de secreciones.
10. Limite el movimiento del paciente dentro de la institución y asegúrese de que los pacientes usen máscaras médicas cuando estén fuera de sus habitaciones.

11. Aplique precauciones de contacto con las gotas y evite la transmisión directa o indirecta del contacto con superficies o equipos contaminados (es decir, contacto con tubos / interfaces de oxígeno contaminados).

Tabla 2.- Precauciones basadas en el mecanismo de transmisión			
Tipo de precauciones ²	Color de tarjeta	Indicaciones	Elementos que contiene
Estándar	Roja	Con todos los pacientes desde el primer contacto y en todas las áreas de la unidad médica, con base en el riesgo de exposición a sustancias corporales o superficies contaminadas	<ul style="list-style-type: none"> Higiene de manos (con base en los 5 momentos de la OMS) Equipo de Protección Personal: <ul style="list-style-type: none"> Guantes Bata Lentes/ googles Cubrebocas convencional de triple pliegue Manejo de Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI), con punzocortantes en contenedores rígidos.
Gotas	Verde	Con todo caso sospechoso o confirmado con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Lavado de manos con agua y jabón Equipo de Protección Personal: <ul style="list-style-type: none"> Guantes Bata Cubrebocas convencional de triple pliegue
Contacto	Amarilla	Con todo caso sospechoso o confirmado con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Lavado de manos con agua y jabón Equipo de Protección Personal: <ul style="list-style-type: none"> Guantes Bata Lentes/ Googles (cuando hay riesgo de salpicadura)
NOTA: Con todo caso sospechoso o confirmado con COVID-19, cuando existe el riesgo de generación de aerosoles , por ejemplo, durante un procedimiento como toma de muestra (en cualquier nivel de atención), e intubación o aspiración de secreciones bronquiales (en segundo o tercer nivel de atención), se deberá utilizar cubrebocas de alta eficiencia N-95 (precauciones para vía aérea, tarjeta azul).			

12. Use EPP (*maskarilla médica, protección para los ojos, guantes y bata*) al entrar a la habitación y quítese el EPP al salir.
13. Si es posible, use equipo desechable o dedicado (por ejemplo, estetoscopios, manguitos de presión arterial y termómetros). Si el equipo necesita ser compartido entre los pacientes, limpie y desinfecte entre cada uso del paciente.

14. Asegúrese de que los trabajadores de la salud se abstengan de tocarse los ojos, la nariz y la boca con las manos enguantadas o sin guantes potencialmente contaminadas.
15. Evite contaminar las superficies ambientales que no están directamente relacionadas con el cuidado del paciente (por ejemplo, manijas de puertas e interruptores de luz).
16. Asegure una ventilación adecuada de la habitación.
17. Evitar el movimiento de pacientes o el transporte.
18. Aplique precauciones en el aire cuando realice un procedimiento de generación de aerosol
19. Asegúrese de que los trabajadores de la salud que realicen procedimientos de generación de aerosol (es decir, succión abierta del tracto respiratorio, intubación, broncoscopia, reanimación cardiopulmonar) usen EPP, incluidos guantes, batas de manga larga, protección ocular y ajuste, respiradores de partículas probados (N95 o equivalente, o mayor nivel de protección); (La prueba de ajuste programada no debe confundirse con la verificación del sello del usuario antes de cada uso).
20. Siempre que sea posible, use salas individuales con ventilación adecuada al realizar procedimientos de generación de aerosoles, es decir, salas de presión negativa con un mínimo de 12 cambios de aire por hora o al menos *160 litros / segundo / paciente* en instalaciones con ventilación natural.
21. Evite la presencia de personas innecesarias en la habitación.

22. Cuide al paciente en el mismo tipo de habitación después de que comience la ventilación mecánica.

7.- Terapia de soporte inicial y monitoreo

1. Administre oxigenoterapia suplementaria inmediatamente a pacientes con IRAG y dificultad respiratoria, hipoxemia o shock.
2. inicie la oxigenoterapia a 5 l / min y ajuste las tasas de flujo para alcanzar el objetivo de SpO2 $\geq 90\%$ en adultos no embarazadas y SpO2 $\geq 92-95\%$ en pacientes embarazadas ^(1,2)
3. Niños con signos de emergencia (respiración obstruida o ausente, dificultad respiratoria severa, cianosis central, shock, coma o convulsiones) deben recibir oxigenoterapia durante la reanimación para apuntar a SpO2 $\geq 94\%$; de lo contrario, la SpO2 objetivo es $\geq 90\%$.
4. Todas las áreas donde se atiende a pacientes con IRAG deben estar equipadas con *oxímetros de pulso*, *sistemas de oxígeno* que funcionen e *interfaces desechables*, de un solo uso y de suministro de oxígeno (cánula nasal, mascarilla simple y máscara con bolsa de reserva).
5. Use precauciones de contacto cuando maneje interfaces de oxígeno contaminado de pacientes con infección por SARS-CoV-2.
6. Utilice el *manejo conservador de líquidos* en pacientes con IRAG cuando no haya evidencia de shock.
 - a. Los pacientes con IRAG deben ser tratados con precaución con líquidos intravenosos, porque la reanimación agresiva con líquidos puede empeorar la oxigenación, especialmente en entornos donde hay disponibilidad limitada de ventilación mecánica. ⁽¹⁶⁾
7. Administre *antimicrobianos empíricos* para tratar todos los patógenos probables que causan IRAG.
 - a. Administre antimicrobianos dentro de una hora de la evaluación inicial del paciente para pacientes con sepsis.

Observaciones: aunque se sospecha que el paciente tiene SARS-CoV-2, administre los antimicrobianos empíricos apropiados dentro de la primera hora de la identificación de la sepsis. ⁽¹⁷⁾

- b. El tratamiento antibiótico empírico debe basarse en el diagnóstico clínico (neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a la atención médica si la infección o sepsis fue adquirida en un entorno de atención hospitalaria). Revise los datos locales de epidemiología y susceptibilidad, y pautas de tratamiento.
 - c. La terapia empírica incluye un inhibidor de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe cuando hay circulación local u otros factores de riesgo, incluido el historial de viajes o la exposición a los virus de la gripe animal. ⁽¹⁸⁾
 - d. La terapia empírica debe reducirse en función de los resultados de microbiología y el juicio clínico.
8. *No administre habitualmente corticosteroides sistémicos* para el tratamiento de la neumonía viral o SDRA fuera de los ensayos clínicos a menos que estén indicados por otro motivo.
- a. *Observaciones:* una revisión sistemática de los estudios observacionales de los corticosteroides administrados a pacientes con SRAS no reportó beneficios de supervivencia y posibles daños (necrosis avascular, psicosis, diabetes y eliminación viral retrasada). ⁽¹⁹⁾
 - b. Una revisión sistemática de los estudios observacionales en la influenza encontró un mayor riesgo de mortalidad e infecciones secundarias con corticosteroides; la evidencia se consideró de muy baja a baja calidad debido a la confusión por indicación. ⁽²⁰⁾
 - c. Un estudio posterior que abordó esta limitación ajustando los factores de confusión variables en el tiempo no encontró ningún efecto sobre la mortalidad. ⁽²¹⁾

- d. Finalmente, un estudio reciente de pacientes que recibieron corticosteroides para MERS utilizó un enfoque estadístico similar y no encontró efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad, pero retrasó la eliminación de MERS-CoV de las vías respiratorias inferiores. ⁽²²⁾
 - e. Dada la falta de efectividad y el posible daño, los corticosteroides de rutina deben evitarse a menos que estén indicados por otra razón. (Ver sección 6 para el uso de corticosteroides en la sepsis)
9. Monitoree de cerca de los pacientes con IRAG en busca de signos de deterioro clínico, como insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y sepsis, y aplique intervenciones de atención de apoyo de inmediato.
- a. La aplicación de terapias de apoyo oportunas, efectivas y seguras es la piedra angular de la terapia para pacientes que desarrollan manifestaciones graves de SARS-CoV-2, mismas que deberán ser evaluadas por el equipo multidisciplinario descrito en el plan operativo de contingencia.
10. *Identifique las condiciones comórbidas del paciente* para adaptar el manejo de la enfermedad crítica y establezca el pronóstico. Informe al paciente y su familia.
- a. Durante el tratamiento de cuidados intensivos de IRAG, determine qué terapias crónicas deben continuarse y qué terapias deben suspenderse temporalmente.
 - b. Comuníquese de manera proactiva con pacientes y familiares y brinde apoyo e información pronóstica.
 - c. Comprenda los valores y preferencias del paciente con respecto a las intervenciones que sostienen la vida.

8.- Recolección de muestras para diagnóstico molecular y laboratorio

Los casos sospechosos por COVID-19 en pacientes ambulatorios, que llegan al primer nivel de atención; Unidades de Medicina Familiar (UMF) y Clínicas de Medicina Familiar (CMF), deberá ser tomada la muestra por el personal capacitado y designado por el Director de la Unidad médica para su envío al laboratorio dentro de los primeros cinco días naturales de iniciado los síntomas, con la finalidad de ser oportunos en el diagnóstico.

1. Tipo de Muestra

El tipo de muestras recomendadas para la detección del COVID-19 es la muestra combinada de exudado faríngeo y nasofaríngeo (esto con el objetivo de incrementar la carga viral) la cual va dirigida tanto para niños y adultos, como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 8)

Tabla 8.- Especificaciones del tipo de muestra			
Tipo de muestra	Material	Almacenamiento	Temperatura de transporte
Muestra combinada Exudado faríngeo y Exudado nasofaríngeo	(Exudado faríngeo) Tubo de Medio de Transporte Viral (MTV) con 3.0 mL. Hisopo de rayón o dacrón con mango de plástico. (Exudado nasofaríngeo) Hisopo de rayón o dacrón con mango metálico flexible	≤ 5 días a 4°C > 5 días a -70°C	4 a 8 °C

Es importante recordar que los dos hisopos se colocan en un mismo tubo de Medio de transporte Viral (MTV).

2.- Procedimiento para toma de muestras clínicas

El personal que toma la muestra deberá portar el equipo de protección personal (bata desechable de manga larga, guantes de nitrilo o látex, lentes con protección lateral (goggles) y respirador NIOSH N95 o N100.

La forma apropiada para obtener muestras adecuadas para la detección de virus respiratorios es la siguiente:

1. Exudado faríngeo

- Presionar la lengua hacia abajo con un abatelenguas de modo que pueda observarse la parte posterior de la garganta.
- Frotar con firmeza la pared posterior de la garganta (orofaringe) con el hisopo estéril con mango de plástico y punta de rayón o dacrón, tener cuidado de no tocar la úvula para no provocar el vómito en el paciente. (Figura 1)
- Introducir el hisopo en el tubo que contiene el medio de transporte viral estéril (debe contener mínimo 2.5 ml, el MTV comercial contiene 3.0) mantener la parte del hisopo que contiene la muestra dentro del tubo, cortar y desechar el resto.
- Cerrar el tubo perfectamente
- Marcar cada uno de los tubos con una tela adhesiva (evitar papel engomado, masking tape o cinta adhesiva transparente), en la cual se escribe el nombre y apellido del paciente.
- Mantener la muestra de 2 a 8 °C (Ver apartado de embalaje y envío de muestras)

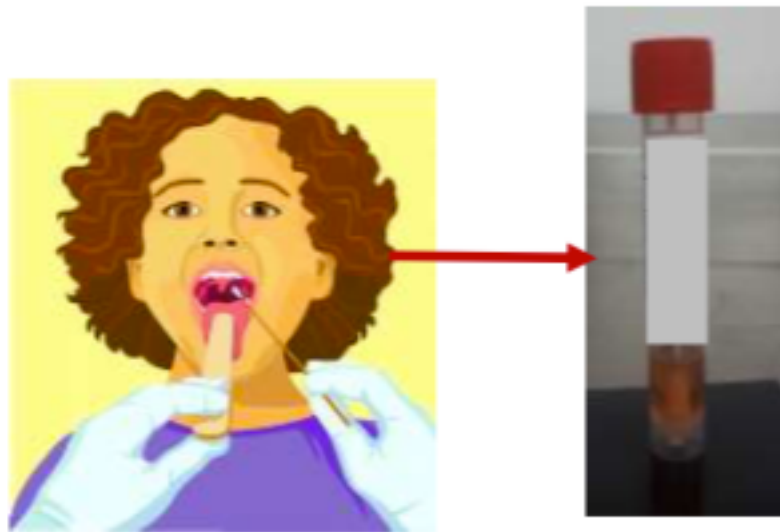


Figura 1.- Toma de Exudado Faríngeo

2.- Exudado nasofaríngeo

- Inclinar ligeramente la cabeza del paciente hacia atrás
- Introducir en la fosa nasal suavemente el hisopo estéril con mango de alambreflexible con punta de rayón o dacrón, hasta llegar a la nasofaringe aproximadamente 2.5 cm en adultos y un poco menos en niños; rotarlo suavemente para frotar la pared de la nasofaringe.
- Retirar cuidadosamente el hisopo sin dejar de rotar. (Figura 2)
- Introducir el hisopo en el mismo tubo de MTV en el cual se depositó el hisopo de la muestra de exudado faríngeo, cortar y desechar el resto.
- Cerrar el tubo perfectamente y marcar el tubos con una tela adhesiva (evitar papel engomado, masking tape o cinta adhesiva transparente), en la cual se escribe el nombre y apellidos del paciente.
- Mantener el tubo con las muestras en refrigeración o en la hielera con los suficientes refrigerantes (2 a 8 °C) hasta su recepción en el laboratorio.

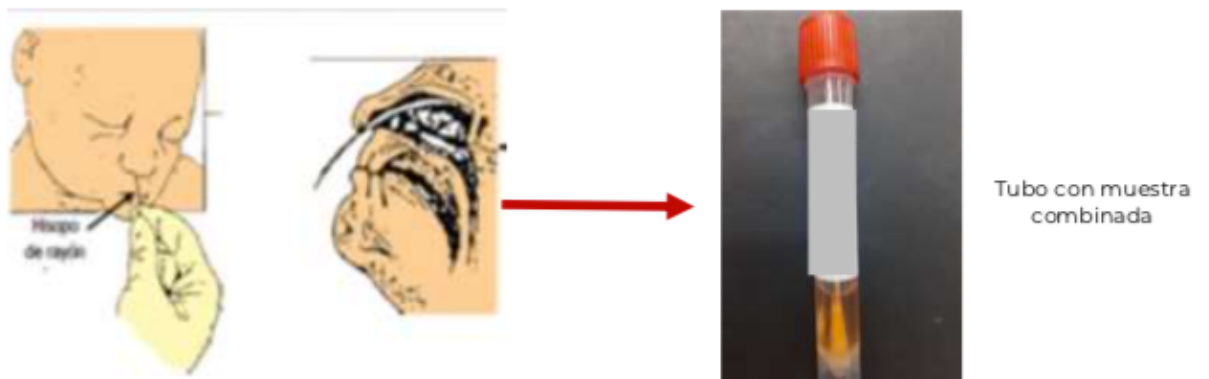


Figura 2.- Toma de Exudado nasofaríngeo

Material para toma de muestras clínicas

- Tubos con medio de transporte viral, con mínimo 2.5 ml (esta presentación es la que se prepara en los Laboratorios Estatales de Salud Pública e InDRE) o MTV comercial con 3.0 ml.
- Hisopos estériles con mango de plástico (con punta de rayón o dacrón)
- Abatelenguas, estériles, para exudados faríngeos.
- Hisopos estériles con mango de alambre flexible (con punta de rayón o dacrón) para exudados nasofaríngeos.
- Gradilla
- Hielera que contenga refrigerantes para mantener las muestras a temperatura de 2 a 8 °C.
- Doble par de guantes de nitrilo o látex
- Respirador NIOSH N95 o N100.
- Lentes con protección lateral (goggles).
- Batas desechables con manga larga.
- Cubrezapatos desechables.
- Contenedor para muestras (envase secundario)
- Caja de cartón rígida
- Tela adhesiva y bolígrafo.
- Marcas y etiquetas para transporte de muestras correspondientes a la categoría "B"

Criterios de aceptación

- Que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de enfermedad por COVID-19
- Que incluya estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad por COVID-19 correctamente llenado y validado.
- Muestra en medio de transporte viral (color rojo).
- Muestra tomada con hisopo de rayón o dacrón.

Criterios de rechazo

- Que no cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de enfermedad por COVID-19.
- Que no incluya estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad por COVID-19.
- Muestra en medio de transporte viral virado (amarillo o rosa).
- Muestra tomada con hisopo de madera y punta de algodón.
- Muestra a temperatura mayor a 8°C. Envío de muestras

Por las características de las muestras, estas deben de embalsarse y transportarse de acuerdo a lo establecido en la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019– 2020.

Las muestras de pacientes de casos sospechosos o confirmados cuando son transportadas para diagnóstico deben ser transportadas como UN3373, "Sustancia biológica, Categoría B".

- Las muestras se colocarán en una gradilla dentro de una hielera rígida, la cual contendrá refrigerantes para mantener la muestra a 4°C. (Figura. 4)
- Las muestras serán enviadas de manera inmediata (menor a 24 horas) al Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESP) o al Laboratorio de Apoyo a la Vigilancia Epidemiológica (LAVE) avalados como Laboratorios de la Red Nacional de Influenza más cercano.
- El triple embalaje de las muestras lo realizará personal capacitado de los LESP o LAVE y las enviarán de manera inmediata al InDRE (Laboratorio de Virus Respiratorios) para su diagnóstico. (Figura 5)
- Se debe mantener temperatura de refrigeración o congelación de acuerdo a los días mencionados anteriormente.



Figura 4.- Embalaje de la muestra.

Algoritmo de diagnóstico por laboratorio

Las muestras al ser recibidas llevarán un proceso en en InDre, mismo que se define en el algoritmo. (Fig. 6)

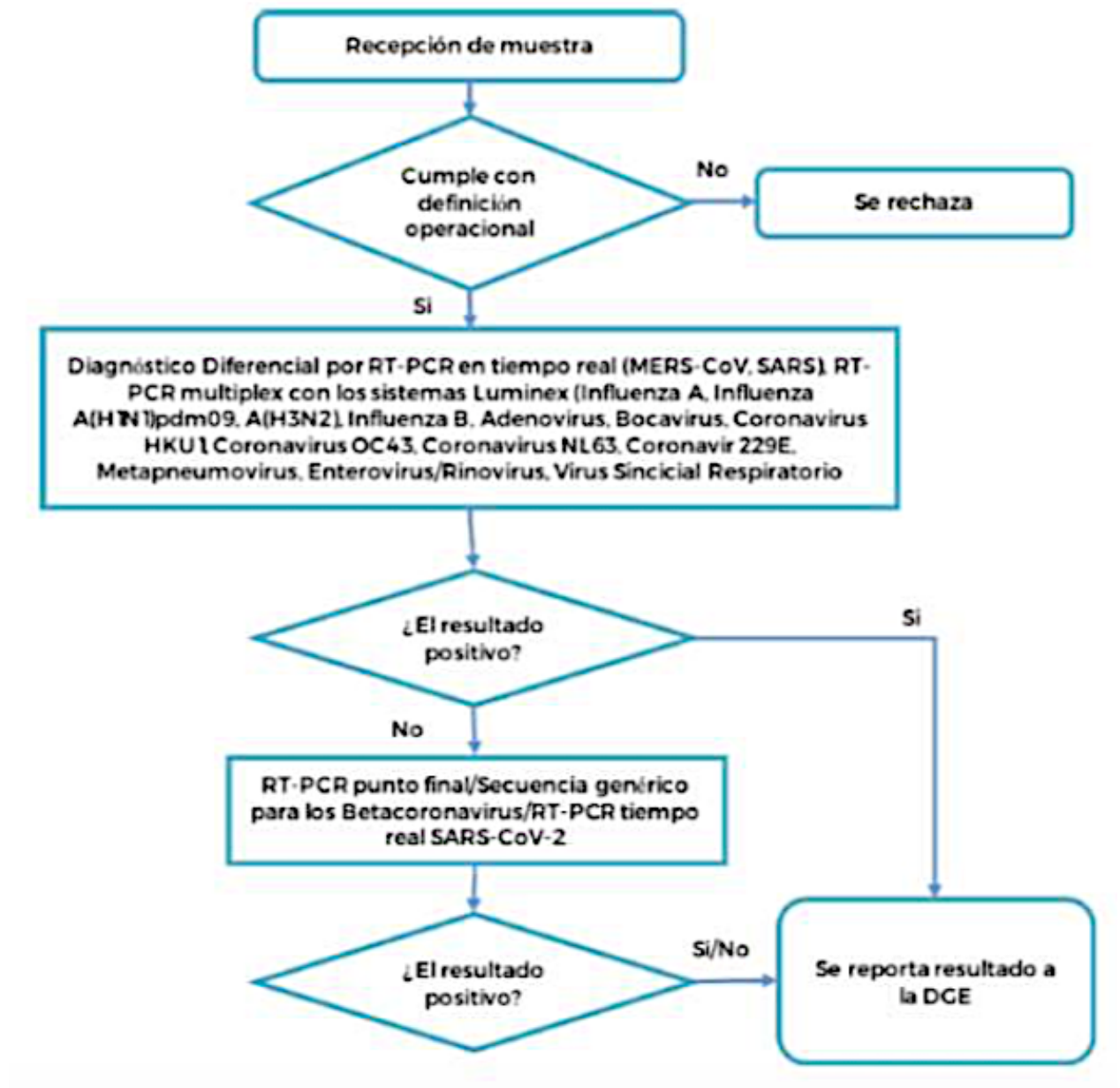


Figura 6.- Algoritmo de diagnóstico por el InDRE.

9.- Medidas de bioseguridad para la toma de muestra

Consideraciones generales.

En el caso de los servicios de urgencias o de atención médica continua se recomienda acondicionar un área para realizar este procedimiento.

En el caso de pacientes hospitalizados antes de entrar a la habitación del paciente, el personal debe asegurarse asegúrese de tener todo el material necesario para toma de muestra.

Personal

El personal que tomará la muestra deberá ser designado por la unidad médica y dado que las muestras deben son consideradas como altamente infecciosas deberá ser capacitado de manera obligatoria en los siguientes temas:

1. Portación, Manejo y disposición de Equipo de Protección Personal (EPP)
2. Manejo y disposición de Residuos Peligrosos Biológicos Infecciosos (RPBI)
3. Higiene de manos

Se recomienda realizar la toma de muestra en binomios (dos personas)

Equipo de Protección Personal (EPP)

El EPP a utilizarse es el siguiente:

- Bata de laboratorio desechable,
- Respirador NIOSH N95 o N100 (realizar prueba de ajuste),
- Dos pares de guantes de nitrilo de manga larga,
- Cinta microporosa para sellar con el primer par de guantes al puño de la bata antes de
- colocar el segundo par de guantes
- Lentes de seguridad con protección lateral
- Cubrezapatos desechable (zapatones).
- Todo el EPP es desechable de un solo uso. Lo único que se reutiliza son los lentes de seguridad previa desinfección con etanol al 70% o hipoclorito de sodio al 0.05%.

Antes de iniciar algún procedimiento con el paciente o las muestras el personal debe familiarizarse con el uso del EPP. Se debe evitar introducir objetos innecesarios como el celular al área en donde se realizará el procedimiento de toma de muestras, realizar cambio del segundo par de guantes cuando sea necesario y no salir con EPP contaminado a las otras áreas de la unidad médica.

La colocación y retiro de los EPP debe realizarse en orden secuencial para la seguridad del personal. Para ello se consultaran los documentos disponibles en los enlaces para cada actividad

Cultivos y muestras en el paciente en hospitalización o UCI

1. Recolecte hemocultivos para las bacterias que causan neumonía y sepsis, idealmente antes de la terapia antimicrobiana.
2. NO retrase la terapia antimicrobiana para recolectar hemocultivos.
3. Recoja muestras de AMBOS del tracto respiratorio superior (VAS; nasofaríngea y orofaríngea) Y del tracto respiratorio inferior (VAI; esputo expectorado, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar) para la prueba de nCoV por RT-PCR. Los médicos pueden elegir recolectar solo muestras de tracto respiratorio bajo cuando estén fácilmente disponibles (por ejemplo, en pacientes con ventilación mecánica).
4. La serología para fines de diagnóstico se recomienda solo cuando la RT-PCR no está disponible. ⁽²³⁾

Observaciones: Se han encontrado infecciones duales con otras infecciones virales respiratorias en casos de SARS y MERS.

En esta etapa, necesitamos estudios microbiológicos detallados en todos los casos sospechosos. Tanto las muestras VAS como VAI pueden analizarse para detectar otros virus respiratorios, como la influenza A y B (incluida la influenza zoonótica A), el virus sincitial respiratorio, los virus parainfluenza, los rinovirus, los adenovirus, los enterovirus (p. Ej. EVD68), el metapneumovirus humano y los coronavirus endémicos humanos (es decir, HKU1, OC43, NL63 y 229E). Las muestras de LRT también se pueden analizar para detectar patógenos bacterianos, incluida *Legionella pneumophila*.

10.- Manejo de la *Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica y el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)*

Reconozca la insuficiencia respiratoria hipoxémica severa cuando un paciente con dificultad respiratoria está fallando la oxigenoterapia estándar. Consideraciones diagnósticas:

1. Los pacientes pueden seguir teniendo un mayor trabajo de respiración o hipoxemia incluso cuando se administra oxígeno a través de una máscara facial con bolsa de reserva (tasas de flujo de 10-15 L / min, que generalmente es el flujo mínimo requerido para mantener la inflación de la bolsa; FiO₂ 0.60 -0.95).
2. La insuficiencia respiratoria hipoxémica en el SDRA suele ser el resultado de un desajuste o derivación de la ventilación intrapulmonar y la derivación, y generalmente requiere ventilación mecánica.
3. El *oxígeno nasal de alto flujo (ONAF)* o la *ventilación no invasiva (VNI)* solo deben usarse en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria hipoxémica.
4. El riesgo de fracaso del tratamiento es alto en pacientes con MERS tratados con VNI, y los pacientes tratados con ONAF o VNI deben ser monitoreados de cerca por deterioro clínico.

1.- Recomendaciones de sistemas no invasivos

1. Los sistemas ONAF pueden entregar 60 L / min de flujo de gas y FiO₂ hasta 1.0; Los circuitos pediátricos generalmente solo manejan hasta 15 L / min, y muchos niños necesitarán un circuito para adultos para administrar un flujo adecuado.
2. En comparación con la oxigenoterapia estándar, el ONAF reduce la necesidad de intubación. ⁽²⁴⁾
3. Los pacientes con *hipercapnia* (exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva, edema pulmonar cardiogénico), inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica o estado mental anormal generalmente no deben recibir ONAF, aunque los datos emergentes

sugieren que el ONAF puede ser seguro en pacientes con hipercapnia leve-moderada y que no empeora⁽²⁵⁾

4. Los pacientes que reciben HFNO deben estar en un entorno monitoreado y atendidos por personal experimentado capaz de intubación endotraqueal en caso de que el paciente se deteriore agudamente o no mejore después de una prueba corta (aproximadamente 1 hora). Las pautas basadas en evidencia sobre HFNO no existen, y los informes sobre HFNO en pacientes con MERS son limitados. (26)

2.- Recomendaciones para la ventilación no invasiva (VNI)

1. No se recomienda el uso de VNI en la insuficiencia respiratoria hipoxémica (aparte del edema pulmonar cardiogénico y la insuficiencia respiratoria postoperatoria) o la enfermedad viral pandémica (en referencia a estudios de SARS e influenza pandémica)⁽²⁷⁾.
2. Los riesgos incluyen intubación tardía, marea grande volúmenes y presiones transpulmonares perjudiciales.
3. Los datos limitados sugieren una alta tasa de fracaso cuando los pacientes con MERS reciben NIV.⁽²⁸⁾
4. Los pacientes que reciben una prueba de VNI deben estar en un entorno monitoreado y deben ser atendidos por personal experimentado capaz de intubación endotraqueal en caso de que el paciente se deteriore agudamente o no mejore después de una breve prueba de aproximadamente 1 hora.
5. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica o estado mental anormal no deben recibir VNI.

3.- Consideraciones en la selección de estrategia de ventilación

1. Publicaciones recientes sugieren que los sistemas más nuevos de ONAF y VIN con una buena adaptación de la interfaz no crean una dispersión generalizada del aire exhalado y, por lo tanto, deberían estar asociados con un bajo riesgo de transmisión en el aire. ⁽²⁹⁻³¹⁾.
2. La intubación endotraqueal debe ser realizada por un médico capacitado y experimentado que tome precauciones en el aire.
3. Los pacientes con SDRA, especialmente los niños pequeños o los obesos o embarazadas, pueden desaturarse rápidamente durante la intubación.
4. Pre - oxigene con 100% FiO₂ durante 5 minutos, a través de una máscara facial con bolsa de depósito, máscara de válvula de bolsa, ONAF o VIN.
5. La intubación de secuencia rápida es apropiada después de una evaluación de la vía aérea que no identifica signos de intubación difícil ⁽³²⁾.

Recomendaciones en pacientes con SDRA con ventilación mecánica ^(17,33) en adultos; hay recomendaciones basadas en el consenso para niños ⁽³⁴⁾.

1. Implemente la ventilación mecánica utilizando volúmenes corrientes más bajos (4–8 ml / kg de peso corporal predicho) y presiones inspiratorias más bajas (presión meseta <30 cmH₂O).

Observaciones: Esta es una recomendación sólida de una guía clínica para pacientes con SDRA, ⁽³³⁾ y se sugiere para pacientes con insuficiencia respiratoria inducida por sepsis que no cumplen con los criterios de SDRA ⁽¹⁷⁾.

2. El volumen corriente inicial es de 6 ml / kg de peso corporal predicho; Se permite un volumen corriente de hasta 8 ml / kg de peso corporal predicho si se producen efectos secundarios indeseables (por ejemplo, disincronía, pH <7,15).

3. Se permite la hipercapnia si se cumple el objetivo de pH de 7.30-7.45. Los protocolos de ventilación están disponibles. ⁽³⁵⁾
4. El uso de sedación profunda puede ser necesario para controlar el impulso respiratorio y lograr objetivos de volumen corriente.
5. La *presión de conducción alta* (presión de meseta - PEEP) puede predecir con mayor precisión el aumento de la mortalidad en el SDRA en comparación con el alto volumen corriente o la presión de meseta. ⁽³⁶⁾
6. No hay guías de estrategias de ventilación de la modalidad de presión, por lo que su manejo será en base a la experiencia del médico en UCI de manejo.
7. En pacientes con SDRA grave, se recomienda ventilación en decúbito prono durante > 12 horas por día.
8. Se recomienda la aplicación de ventilación en decúbito prono para pacientes adultos y pediátricos con SDRA ⁽³³⁾ grave, pero requiere suficientes recursos humanos y experiencia para realizarse de manera segura. ^(37,38)
9. Use una *estrategia conservadora de manejo de líquidos* para pacientes con SDRA sin hipoperfusión tisular; el efecto principal es acortar la duración de la ventilación. Ver referencia ^[39] para detalles de un protocolo de muestra.
10. En pacientes con SDRA moderado o grave, se sugiere una PEEP más alta en lugar de una PEEP baja.
11. La *titulación de PEEP* requiere la *consideración de beneficios* (reducción de atelectrauma y mejora del reclutamiento alveolar) versus *riesgos* (sobredistensión inspiratoria final que conduce a lesión pulmonar y mayor resistencia vascular pulmonar).
12. Las tablas están disponibles para guiar la titulación de PEEP en función de la FiO2 requerida para mantener la SpO2. ⁽³⁵⁾
13. Una intervención relacionada de maniobras de reclutamiento (MR) se administra como períodos episódicos de presión positiva continua alta en

las vías respiratorias [30–40 cm H₂O], incrementos progresivos progresivos en PEEP con presión de conducción constante o alta presión de conducción.

14. Las consideraciones de beneficios vs. riesgos son similares. PEEP y MR superiores se recomiendan en base a la guía de práctica clínica. ⁽³³⁾
15. Para PEEP, la guía consideró un metanálisis de datos de pacientes individuales 40 de 3 ECA. Sin embargo, un ECA posterior de PEEP alta y MR prolongadas de alta presión mostraron daño, lo que sugiere que se debe evitar el protocolo en este Estudio Control Aleatorizado (ECA). ⁽⁴¹⁾
16. Monitoreo de pacientes para identificar a aquellos que responden a la aplicación inicial de PEEP más alta o un protocolo de RM diferente, y se sugiere detener estas intervenciones en quienes no responden. ⁽⁴²⁾
17. En pacientes con SDRA moderado-severo (PaO₂ / FiO₂ <150), el bloqueo neuromuscular por infusión continua no debe usarse de manera rutinaria.
 - a. A considerar: un ensayo encontró que esta estrategia mejoró la supervivencia en pacientes con SDRA grave (PaO₂ / FiO₂ <150) sin causar una debilidad significativa, ⁽⁴³⁾ pero los resultados de un ensayo reciente más grande descubrieron que el uso del bloqueo neuromuscular con una estrategia de PEEP alta no estaba asociado con la supervivencia en comparación con una estrategia de sedación ligera sin bloqueo neuromuscular. ⁽⁴⁴⁾
18. El bloqueo neuromuscular continuo aún se puede considerar en pacientes con SDRA en ciertas situaciones: distonía del ventilador a pesar de la sedación, de modo que la limitación del volumen corriente no se puede lograr de manera confiable; o hipoxemia o hipercapnia refractaria.
19. En entornos con acceso a experiencia en soporte vital extracorpóreo (SVEC, ECMO), considere la derivación de pacientes con hipoxemia refractaria a pesar de la ventilación protectora pulmonar.
 - a. A considerar: una directriz reciente no recomendaba el SVEC en pacientes con SDRA. ⁽³³⁾

- b. Desde entonces, un ECA de SVEC para pacientes con SDRA se detuvo en fases tempranas y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resultado primario de la mortalidad a los 60 días entre el SVEC y el tratamiento médico estándar incluyendo posicionamiento propenso y bloqueo neuromuscular.⁽⁴⁵⁾
 - c. Sin embargo, el SVEC se asoció con un riesgo reducido del resultado compuesto de mortalidad y cruzamiento al SVEC,⁽⁴⁵⁾ y un análisis bayesiano post hoc de este ECA mostró que el SVEC es muy probable que reduzca la mortalidad en un rango de suposiciones previas.⁽⁴⁶⁾
 - d. En pacientes con infección por SARS-CoV-2, el ECLS versus el tratamiento convencional se asoció con una mortalidad reducida en un estudio de cohorte.⁽⁴⁷⁾
 - e. El SVEC se ofrecerá en centros expertos que cuenten con el recurso y con un volumen de casos suficiente para mantener la experiencia y que puedan aplicar las medidas de bioseguridad requeridas para pacientes con COVID-19.⁽⁴⁸⁾
20. Evite desconectar al paciente del ventilador, lo que resulta en la pérdida de PEEP y atelectasia.
21. Use catéteres en línea para succionar las vías respiratorias y sujetar el tubo endotraqueal cuando se requiera desconexión (por ejemplo, transferir a un ventilador de transporte).

11.- Manejo del choque séptico

Reconocer el choque séptico en adultos cuando se sospecha o confirma la infección Y se necesitan vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg, y el lactato es ≥ 2 mmol / L, en ausencia de hipovolemia.

Reconocer el choque séptico en niños con cualquier hipotensión (presión arterial sistólica [PAS] $< 5^{\circ}$ percentil o > 2 SD por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes:

1. Estado mental alterado;
2. Taquicardia o bradicardia (HR < 90 lpm o > 160 lpm en lactantes y HR < 70 lpm o > 150 lpm en niños);
3. Recarga capilar prolongada (> 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos delimitadores;
4. Taquipnea;
5. Piel moteada o erupción petequeial o purpúrica;
6. Aumento de lactato;
7. Oliguria o anuria
8. Hipertermia o hipotermia.

A considerar: en ausencia de una medición de lactato, use PA; y signos clínicos de perfusión para definir el choque.

1. La atención estándar incluye el *reconocimiento temprano y los siguientes tratamientos* dentro de una (1) hora de reconocimiento:
 - a. Terapia antimicrobiana
 - b. Carga de fluidos
 - c. Vasopresores para la hipotensión ⁽⁴⁹⁾
2. El uso de catéteres venosos y arteriales centrales debe basarse en la disponibilidad de recursos y las necesidades individuales del paciente.
3. Existen pautas detalladas para el tratamiento del choque séptico en adultos ⁽¹⁷⁾ y niños ^(2,3,12).
4. En la reanimación del shock séptico en adultos, administre al menos 30 ml / kg de cristaloides isotónicos en adultos en las primeras 3 horas.

5. En la reanimación por choque séptico en niños en entornos con buenos recursos, administre 20 ml / kg como un bolo rápido y hasta 40-60 ml / kg en la primera hora.
6. No use cristaloideos hipotónicos, almidones o gelatinas para la reanimación.
7. La reanimación con líquidos puede provocar una sobrecarga de volumen, incluida la insuficiencia respiratoria.
8. Si no hay respuesta a la carga de líquido y/o aparecen signos de sobrecarga de volumen (por ejemplo, distensión venosa yugular, crepitaciones en la auscultación pulmonar, edema pulmonar en la imagen o hepatomegalia en niños), reduzca o interrumpa la administración de líquidos. Este paso es particularmente importante cuando la ventilación mecánica no está disponible.
9. Se sugieren regímenes de fluidos alternativos al cuidar a niños en entornos con recursos limitados. ⁽⁵⁰⁾
10. Determine la necesidad de bolos de líquido adicionales (250-1000 ml en adultos o 10-20 ml / kg en niños) según la respuesta clínica y la mejora de los objetivos de perfusión.
11. Los objetivos de perfusión:
 - a. MAP (> 65 mmHg u objetivos apropiados para la edad en niños);
 - b. Producción de orina (> 0.5 ml / kg / h en adultos, 1 ml / kg / h en niños);
 - c. Mejora de la moteado de la piel, relleno capilar, nivel de conciencia y lactato.
12. Considere los *índices dinámicos de capacidad de respuesta del volumen* para guiar la administración del volumen más allá de la reanimación inicial basada en los recursos locales y la experiencia. ⁽¹⁷⁾

Estos índices incluyen elevaciones pasivas de las piernas, desafíos de fluidos con mediciones de volumen de accidente cerebrovascular en serie o variaciones en la presión sistólica, presión del pulso, tamaño de la vena

cava inferior, o volumen sistólico en respuesta a cambios en la presión intratorácica durante la ventilación mecánica.

13. Los almidones están asociados con un mayor riesgo de muerte y daño renal agudo frente a los cristaloides. Los efectos de las gelatinas son menos claros, pero son más caros que los cristaloides. ^(51,52)
14. Las soluciones hipotónicas (frente a las isotónicas) son menos efectivas para aumentar el volumen intravascular. La sepsis sobreviviente también sugiere albúmina para la reanimación cuando los pacientes requieren cantidades sustanciales de cristaloides, pero esta recomendación condicional se basa en evidencia de baja calidad. ⁽¹⁷⁾
15. *Administre vasopresores* cuando el choque persista durante o después de la reanimación con líquidos.
 - a. El objetivo de presión arterial inicial es PAM ≥ 65 mmHg en adultos y objetivos apropiados para la edad en niños.
16. Si los catéteres venosos centrales no están disponibles, los vasopresores pueden administrarse a través de una vía periférica IV, pero use una vena grande y vigile de cerca los signos de extravasación y necrosis tisular local.
 - a. Si se produce extravasación, detenga la infusión.
 - b. Los vasopresores también se pueden administrar a través de agujas intraóseas.
 - c. Si los signos de mala perfusión y disfunción cardíaca persisten a pesar de alcanzar el objetivo PAM con fluidos y vasopresores, considere un inotrópico como la dobutamina.

A considerar: los vasopresores (es decir, noradrenalina, epinefrina, vasopresina y dopamina) se administran de manera más segura a través de un catéter venoso central a un ritmo estrictamente controlado, pero también es posible administrarlos de manera segura a través de la vena periférica ⁽⁵³⁾ y la aguja intraósea.
17. *Controle la presión arterial con frecuencia* y ajuste el vasopresor a la dosis mínima necesaria para mantener la perfusión y prevenir los efectos secundarios.

- a. La norepinefrina se considera de primera línea en pacientes adultos; Se puede agregar epinefrina o vasopresina para lograr el objetivo PAM.
- b. Debido al riesgo de taquiarritmia, reserve dopamina para pacientes seleccionados con bajo riesgo de taquiarritmia o aquellos con bradicardia.
- c. En niños con choque frío (más común), la epinefrina se considera de primera línea, mientras que la noradrenalina se usa en pacientes con choque cálido (menos común).
- d. Ningún ECA ha comparado la dobutamina con el placebo para los resultados clínicos. ⁽¹⁷⁾

12.- Prevención de complicaciones

En la prevención de complicaciones asociadas a enfermedades críticas implemente las siguientes intervenciones se basan en la evidencia de los sobrevivientes de sepsis⁽¹⁷⁾ u otras pautas⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾ y generalmente se limitan a recomendaciones viables basadas en evidencia de alta calidad.

1. Reduzca los días de ventilación mecánica invasiva
2. Use protocolos de destete que incluyan una evaluación diaria de la preparación para respirar espontáneamente
3. Minimice la sedación continua o intermitente, apuntando a puntos finales de titulación específicos (sedación leve a menos que esté contraindicada) o con la interrupción diaria de infusiones sedantes continuas
4. Reduzca la incidencia de neumonía asociada a ventilación
5. La intubación oral es preferible a la intubación nasal en adolescentes y adultos
6. Mantenga al paciente en posición semiinclinada (elevación de la cabecera de la cama 30-45°)
7. Use un sistema de succión cerrado; periódicamente drene y deseche el condensado en el tubo
8. Use un nuevo circuito de ventilación para cada paciente; una vez que el paciente esté ventilado, cambie el circuito si está sucio o dañado, pero no de manera rutinaria.
9. Cambie el intercambiador de calor y humedad cuando funcione mal, cuando esté sucio o cada 5–7 días. Reduzca la incidencia de tromboembolismo venoso.
10. Use profilaxis farmacológica (heparina de bajo peso molecular [preferido si está disponible] o heparina 5000 unidades por vía subcutánea dos veces al día) en adolescentes y adultos sin contraindicaciones.

11. Para aquellos con contraindicaciones, use profilaxis mecánica (dispositivos de compresión neumática intermitente).
12. Reduzca la incidencia de infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter.
13. Use una lista de verificación realizada por un observador en tiempo real como recordatorio de cada paso necesario para la inserción estéril y como un recordatorio diario para quitar el catéter si ya no es necesario.
14. Reduzca la incidencia de úlceras por presión.
15. Dé vuelta al paciente cada dos horas Reduzca la incidencia de úlceras por estrés y hemorragia gastrointestinal.
16. Administre nutrición enteral temprana (dentro de las 24–48 horas posteriores al ingreso).
17. Administre bloqueadores del receptor de histamina-2 (*considerar alertas sanitarias de medicamentos como ranitidina) o inhibidores de la bomba de protones en pacientes con factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal.
18. Los factores de riesgo para el sangrado gastrointestinal incluyen ventilación mecánica durante ≥ 48 horas, coagulopatía, terapia de reemplazo renal, enfermedad hepática, comorbilidades múltiples y mayor puntuación de insuficiencia orgánica.
19. Reducir la incidencia de debilidad relacionada con la UCI.
20. Movilizar activamente al paciente temprano en el curso de la enfermedad cuando sea seguro para hacerlo.

13.- Tratamientos específicos anti- SARS-CoV-2

No hay evidencia actual de ECA para recomendar ningún tratamiento anti-nCoV específico para pacientes con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2. Los tratamientos sin licencia deben administrarse solo en el contexto de ensayos clínicos aprobados éticamente o en el *Marco de Intervención de Uso No Registrado de Emergencia Monitoreado* (MEURI), con un monitoreo estricto.

Los medicamentos que han dado un pequeño margen de respuesta terapéutica deberán ser consensados por el quipo multidisciplinario local y notificado para su validación en el centro de vigilancia nacional.

Para fines de investigación se registraran todas las acciones farmacológicas en los pacientes confirmados con infección por SARS-CoV-2 independientemente de su desenlace clínico, para su análisis posterior.

14.- Consideraciones especiales para pacientes embarazadas

Las mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2 deben ser tratadas con terapias de apoyo como se describió anteriormente, teniendo en cuenta las adaptaciones fisiológicas del embarazo.

El uso de agentes terapéuticos en investigación fuera de un estudio de investigación debe guiarse por un análisis individual de riesgo-beneficio basado en el beneficio potencial para la madre y la seguridad del feto, con la consulta de un especialista obstétrico y un comité de ética.

Las decisiones sobre el parto de emergencia y la interrupción del embarazo son desafiantes y se basan en muchos factores: edad gestacional, condición materna y estabilidad fetal.

Las consultas con especialistas obstétricos, neonatales e intensivos (dependiendo de la condición de la madre) son esenciales.

Referencias

1. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011;37:77-85.
2. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2013.
3. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, et al. TIMP2*IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:243-9.
4. Oxygen therapy for children: a manual for health workers [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/]. Geneva: WHO; 2016.
5. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/]. Geneva: WHO; 2014.
6. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
8. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:52-9.
9. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S23-40.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference:

definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

12. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061-93.

13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.

14. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care [http://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/]. Geneva: WHO; 2014.

15. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: Interim guidance. Geneva: WHO; 2015.

16. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017;43:612-24.

17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.

18. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/]. Geneva: WHO; 2009.

19. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.

20. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.

21. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1)pdm09-related critical illness. *Crit Care* 2016;20:75.

22. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-67.

23. Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Interim guidance [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/merslaboratory-testing/en/]. Geneva: WHO; 2018.

24. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017;189:E260-E7.
25. Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J* 2018;12:2046-56.
26. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China [Chinese]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:841-4.
27. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50.
28. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160:389-97.
29. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019;101:84-7.
30. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53.
31. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 2015;147:1336-43.
32. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, et al. Will This Patient Be Difficult to Intubate?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2019;321:493-503.
33. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-63.
34. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S51-60.
35. ARDS Network Tools. 2014. (Accessed 25 July, 2018, at <http://www.ardsnet.org/tools.shtml>.)
36. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-55.

37. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1359-63.
38. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
39. National Heart L, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network,, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
40. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
41. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. 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.
42. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:70-6.
43. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.
44. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008.
45. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
46. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2251-9.
47. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018;8:3.
48. Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:488-96.
49. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925-8.

50. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42:542-50.
51. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network metaanalysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1561-71.
52. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347-55.
53. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30:653 e9-17.
54. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:115-9.
55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008;23:126-37.
56. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-36.
57. Marschall J, Mermel LA, Fakih M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:753-71.