



# Documento técnico

## Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos

18 de mayo de 2020



Las recomendaciones incluidas en el presente documento están en continua revisión y podrán ser modificadas si la situación epidemiológica y las opciones terapéuticas así lo requieren.



## COORDINACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.

Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.

### HAN PARTICIPADO EN LA REDACCIÓN:

**Asociación Española de Pediatría (AEP) / Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).** Cristina Calvo Rey. Milagros García López-Hortelano. María de Ceano. José Tomás Ramos. Fernando Baquero Artigao. María Luisa Navarro. Carlos Rodrigo. Olaf Neth. Victoria Fumadó. Ana Méndez Echevarría. Teresa del Rosal. Cristina Epalza. Javier Pérez-Lescure. Antonio Pérez Martínez. Esmeralda Núñez. Cinta Moraleda. Luis Escosa. Talía Sainz. Laura Espinosa. María Isabel Barrio. María José Mellado.

**Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP).** Juan Carlos de Carlos Vicente. José Luis Vázquez Martínez. María Slocker Barrio. Amaya Bustinza Arriortua. Iolanda Jordán García. Juan José Menéndez Suso. Javier Pilar Orive.

**Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).** Juan González del Castillo.

**Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).** Antonio Lalueza Blanco. Carlos Lumbreras Bermejo.

**Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).** José Ramón Arribas López. José Miguel Cisneros Herreros.

**Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI).** María Dolores Bargas Castelló. Fernando de la Calle Prieto.

**Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).** Rosario Menéndez Villanueva. Antoni Torres Martí.

**Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).** Mercedes Catalán González. Emilio Díaz Santos. Ricard Ferrer Roca. Xavier Nuvials Casals. Jordi Riera del Brio, Pablo Vidal Cortés.

**Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).** Judith Chamorro Camazón. Inmaculada Salcedo Leal. Rafael Ortí Lucas. Jorge del Diego Salas.

**Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).** César Aldecoa Álvarez-Santullano. Juan Vicente Llau Pitarch. Carlos Ferrando Ortola. Pablo Monedero Rodríguez. Emilio Maseda Garrido. Ana Montero Feijoo.

**Sociedad Española de Farmacología Clínica.** Cristina Avendaño Solá.

**Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.** Olga Delgado Sánchez.

**Asociación de Especialistas en Enfermería del Trabajo (AET).** Ana Guerra Cuesta. Alicia Chanca Díaz.

**Asociación Española de Enfermería de Prevención y Control de Infecciones (AEEPycI).** Inmaculada Fernández Moreno. Luisa Rodríguez Navas.

**Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Área de Enfermería Respiratoria.** David Peña Otero.

**Agencia Española de Medicamentos y productos farmacéuticos (AEMPS).** Antonio López Navas.

**Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.** María Dolores Fraga Fuentes.

**Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM).** Juan Martínez Hernández.

**Consejo General de Enfermería (CGE) Coordinación.** Guadalupe Fontán Vinagre.



## Contenido

1. Justificación .....	4
2. Identificación de los casos criterios .....	4
3. Manejo del COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos .....	4
3.1. Recomendaciones generales.....	4
3.2. Recomendaciones sobre los procedimientos .....	6
3.3. Recomendaciones adicionales para las UCI pediátricas .....	9
4. Manejo de la insuficiencia respiratoria y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)10	
4.1. Prevención de las complicaciones en el paciente crítico .....	12
4.2. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica .....	12
5. Bibliografía .....	13

### CONTROL DE REVISIONES Y MODIFICACIONES

Nº Revisión	Fecha	Descripción de modificaciones
1	28/02/2020	Edición inicial
2	11/03/2020	Modificación criterios de alta. Eliminación del envío de muestras de heces y orina. Modificaciones respecto a los EPI Modificación de criterios de tratamiento antiviral Modos de administración de fármacos Capítulo de manejo de enfermedades crónicas en pediatría
3	19/03/2020	Adecuación del protocolo al cambio de definición de caso Reestructuración de apartados Separación del documento en atención hospitalaria, unidades de cuidados intensivos y tratamiento médico.
4	27/04/2020	Revisión del apartado de la ECMO. Separación de parte quirúrgica. Se está elaborando un documento propio.



## 1. Justificación

El 31 de diciembre de 2019 las Autoridades de la República Popular China, comunicaron a la OMS varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, una ciudad situada en la provincia china de Hubei. Una semana más tarde confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2. Al igual que otros de la familia de los coronavirus, este virus causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo multi-orgánico. La mayoría de los casos de COVID-19 notificados hasta el momento debutan con cuadros leves.

Las indicaciones de un protocolo de actuación deben interpretarse de forma individualizada para cada paciente y debe prevalecer el juicio clínico.

Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica en España. En estas recomendaciones de manejo clínico no se recoge el manejo de los contactos.

De acuerdo al documento [Estrategia de diagnóstico, vigilancia y control en la fase de transición de la pandemia](#), los casos de COVID-19 con criterios de ingreso serán manejados en el ámbito hospitalario. No obstante, ante casos leves, el manejo domiciliario es la opción preferente, tanto en personas adultas como de edad pediátrica.

El presente documento técnico tiene la finalidad de guiar el manejo de cuidados intensivos de los pacientes con COVID-19 con un doble objetivo: lograr el mejor tratamiento del paciente que contribuya a su buena evolución clínica; y garantizar los niveles adecuados de prevención y control de la infección para la protección de los trabajadores sanitarios y de la población en su conjunto.

## 2. Identificación de los casos criterios

- La definición de caso puede ser modificada por lo que se recomienda siempre revisar la última versión disponible en la web del Ministerio de Sanidad: [Estrategia de diagnóstico, vigilancia y control en la fase de transición de la pandemia](#).

## 3. Manejo del COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos

### 3.1. Recomendaciones generales

- Se establecerá el circuito del traslado del paciente a/desde la unidad de cuidados intensivos contemplando los escenarios posibles (ingreso desde urgencias, planta, servicios de emergencias sanitarias, etc.) siguiendo las medidas de protección y control de la infección necesarias, para evitar la diseminación de la infección durante el mismo. Ello supone



establecer un protocolo del circuito del traslado, de la organización de los intervinientes sanitarios y no sanitarios (celadores, seguridad, etc.) y de las medidas de protección empleadas para evitar la diseminación de la infección (equipo de protección individual -EPI-, limpieza, etc.). Protocolo que también debe ser diseñado para aquellas situaciones en las que sea necesario trasladar al paciente desde la unidad a otro lugar, por ejemplo, a realizar un TAC. Este protocolo debe incluir un plan de comunicación con el circuito de avisos y alertas previos para preparar anticipadamente todo el operativo del traslado y recepción, así como de las medidas a aplicar. La activación debe incluir la previsión de la necesidad de incrementar y/o reorganizar los recursos humanos en la unidad de cuidados intensivos.

- Se limitará el número de personas que atienden al enfermo al mínimo imprescindible (con una planificación asistencial específica) y se seguirán las medidas de aislamiento, protección individual y desinfección establecidas. Se potenciarán las medidas de registro, control y monitorización que no requieran entrar en la habitación del paciente, para disminuir el riesgo de contagio, siempre que sean compatibles con proporcionar una adecuada atención al paciente. Si es necesario entrar en la habitación, pero no es necesario estar cerca del paciente, se mantendrá una distancia mínima ideal 2 metros del paciente. El personal planificará y permanecerá en la habitación el tiempo mínimo necesario para realizar las tareas que requieran entrar en la estancia.
- Se ingresará al paciente en una habitación individual aislada con presión negativa, si es posible y se dispone de ella. De no estar disponible este tipo de estancia, se le atenderá en una habitación de uso individual, con ventilación natural o climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.
- El EPI mínimo recomendado para realizar la atención si no se realizan procedimientos que generen aerosoles, está formado por bata, mascarilla (quirúrgica o FFP2 según el tipo de procedimiento a realizar y siempre asegurando las existencias suficientes para las situaciones en las que su uso esté expresamente indicado), guantes y protección ocular.
- Es previsible que los pacientes pediátricos requieran de acompañamiento, habitualmente padre o madre, al que se debe instruir en las medidas de prevención de diseminación de la infección: higiene de manos, higiene respiratoria, uso de EPI, pautas de conducta, restricción de movimientos, restricción estricta de visitas, etc. El acompañante será considerado un contacto estrecho. Cuando las circunstancias lo permitan, es recomendable que dicho acompañante sea siempre la misma persona durante todo el proceso asistencial.
- El equipo asistencial y/o de apoyo realizará la asistencia con los equipos de protección individual recomendados, siguiendo las normas de colocación y retirada establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación sobre estos procedimientos.
- Se extremará la higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del EPI.
- Se realizará un registro de cada uno de los profesionales que han entrado en contacto con el paciente, a efectos de control y seguimiento.



### 3.2. Recomendaciones sobre los procedimientos

- Como norma general, se deberían evitar los procedimientos que puedan generar aerosoles (tabla 1). En la medida de lo posible, los procedimientos de riesgo deberán ser anticipados para adoptar las maniobras de protección adecuadas, medidas que pueden resultar más complicado cumplir en una situación de emergencia. El personal expuesto debe ser el mínimo imprescindible y emplear mascarilla autofiltrante FFP2 o FFP3 si hay disponibilidad, además de bata de manga larga, protección ocular ajustada de montura integral o facial completa y los guantes. Además, en situaciones de ingreso en UCI, es prudente establecer medidas de precaución intensificadas (mono integral o bata impermeable de manga larga con capucha y calzas para cubrir el calzado), sobre todo con algunos pacientes, especialmente niños, en los cuales su comportamiento puede ser imprevisible, y que pueden no cumplir las medidas de higiene respiratoria, lo que puede aumentar el riesgo de contaminación del personal que les atiende.
- En estas maniobras que pueden producir aerosoles (como aspiraciones de secreciones respiratorias, aerosolterapia y nebulización, toma de muestras respiratorias del tracto inferior, lavado broncoalveolar, oxigenoterapia de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación manual, intubación, ventilación mecánica, realización de traqueostomía quirúrgica o resucitación cardiopulmonar) es especialmente importante asegurar el buen funcionamiento y sellado adecuado de las mascarillas de protección respiratoria utilizadas. Aunque el riesgo de transmisión de la infección al personal sanitario durante la realización de estas maniobras no está bien establecido, la aerosolterapia se realizará con dispositivo MDI y cámara espaciadora. En la ventilación no invasiva (VNI), si es estrictamente necesaria su utilización, se debe lograr un sellado adecuado de las interfases para evitar las fugas, y emplear preferentemente VNI con doble tubuladura y filtro. En todo caso y durante esos momentos es especialmente importante que solo esté presente el mínimo personal imprescindible y utilice las precauciones recomendadas.
- En general, se minimizará la aspiración de secreciones y toma de muestras respiratorias (se recomienda el uso de sistemas cerrados de aspiración). Se evitará la ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable; cuando deba utilizarse, se hará con un filtro antimicrobiano de alta eficiencia entre la bolsa autoinflable y la mascarilla y se ventilará sellando bien para evitar fugas.
- Si es necesaria la intubación orotraqueal, se deben seguir las recomendaciones publicadas a este respecto:
  - Se recomienda el uso de doble guante, tras llevar a cabo la intubación y la manipulación de la vía aérea se retirarán el primer par de guantes.
  - Si la intubación es planificada, se debe realizar preoxigenación con oxígeno al 100% usando mascarilla facial durante un periodo de al menos 5 minutos, asegurándose el sellado de la misma.
  - Evitar si es posible la ventilación manual antes de la intubación. Si fuera necesario, se pondrá un filtro de alta eficiencia entre la mascarilla y la bolsa autohinchable, se



- realizará un correcto sellado de la mascarilla para evitar fugas y se utilizarán pequeños volúmenes corrientes aumentando la frecuencia respiratoria.
- Se recomienda que la intubación sea llevada a cabo por el profesional disponible más experimentado en el manejo de la vía aérea.
  - Se recomienda un protocolo de inducción de secuencia rápida, previendo la realización de presión cricoidea por parte de un asistente.
  - Valorar el uso de laringoscopia/videolaringoscopia desechable (o esterilización mediante óxido de etileno).
  - Ante vía aérea difícil prevista, considerar el uso de un dispositivo alternativo preferentemente un videolaringoscopio de pala angulada. Prever el uso de una guía de intubación.
  - Se recomienda el empleo de tubos endotraqueales con balón, así como el uso de aspiración subglótica y sistema de aspiración cerrado.
  - Comprobar inmediatamente tras la intubación la posición del tubo endotraqueal. Asegurar la adecuada protección del estetoscopio y la limpieza posterior de todo el material no desechable empleado.
- Si se realiza ventilación mecánica, se emplearán dos filtros antimicrobianos de alta eficiencia (ramas inspiratoria y espiratoria) y todo el material utilizado será preferentemente desechable (se catalogará como residuo de clase III). Se usará el sistema de aspiración cerrado de secreciones. La utilización de filtros de alta eficiencia permite el intercambio de calor y humedad.
    - Evitar el uso de humidificación activa durante el tiempo de ventilación mecánica.
    - Durante el tiempo en que el paciente se encuentre en ventilación mecánica, se evitarán las desconexiones.
  - El material utilizado será el imprescindible para su atención, para su uso individual y específico en esta habitación y para ese paciente, preferentemente desechable, y el equipamiento utilizado deberá ser limpiado y desinfectado según las recomendaciones de los servicios de Medicina Preventiva.
  - La siguiente escala estratifica el riesgo de transmisión vírica de los procedimientos que puedan tener que realizarse durante el ingreso del paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Procedimientos de BAJO RIESGO de transmisión vírica	Procedimientos de ALTO RIESGO de transmisión vírica
<ul style="list-style-type: none"><li>• Colocación de tubo de Guedel</li><li>• Colocación de mascarilla facial de oxigenoterapia con filtro espiratorio</li><li>• Compresión torácica</li><li>• Desfibrilación, cardioversión, colocación de marcapasos transcutáneo</li><li>• Inserción de vía venosa o arterial</li><li>• Administración de fármacos o fluidos intravenosos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aerosolterapia, nebulización</li><li>• Gafas nasales de alto flujo</li><li>• Ventilación manual con mascarilla</li><li>• Ventilación no invasiva CPAP/BiPAP</li><li>• Intubación orotraqueal</li><li>• Traqueotomía quirúrgica &gt; percutánea</li><li>• Broncoscopia, gastroscopia</li><li>• Aspiración de secreciones</li><li>• Resucitación cardiopulmonar</li></ul>



- Se planificará la limpieza diaria siguiendo las recomendaciones del servicio medicina preventiva, haciendo especial hincapié en las superficies probablemente contaminadas. No se agitará la ropa o sábanas para evitar la generación de aerosoles. El personal de limpieza utilizará los EPI correspondientes y manejará los residuos (residuos biosanitarios clase III) según el protocolo establecido por medicina preventiva.
- Durante su ingreso se intentará evitar, si es posible, el traslado del paciente realizando las exploraciones necesarias (ej. radiología o ecografía) con equipos portátiles en la habitación de aislamiento, si los equipos no pueden ser dedicados de forma exclusiva a estos pacientes deben ser desinfectados después de su uso según las recomendaciones del servicio de medicina preventiva.
- El material empleado debe ser, en la medida de lo posible, desechable, si no es así, se desinfectará según las recomendaciones establecidas. Los residuos se consideran de clase III y se manipularán y procesarán conforme a las recomendaciones correspondientes.

**Tabla 1. Procedimientos susceptibles de generar aerosoles y estrategias sugeridas para reducir su riesgo si son estrictamente necesarios<sup>(1)</sup>.**

Procedimiento	Estrategia
Aspiración de secreciones respiratorias	<ul style="list-style-type: none"><li>• Limitar a las imprescindibles</li><li>• Aspiración cerrada si VM</li></ul>
Aerosolterapia y nebulización	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar si es posible</li><li>• Emplear cámara espaciadora y dispositivo MDI.</li></ul>
Toma de muestras respiratorias	<ul style="list-style-type: none"><li>• Limitar a las imprescindibles</li></ul>
Lavado broncoalveolar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar si es posible</li></ul>
Oxigenoterapia de alto flujo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar si es posible</li></ul>
Ventilación no invasiva (VNI)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar si es posible.</li><li>• En caso necesario asegurar el sellado adecuado de la interfase</li><li>• Uso de VNI con doble tubuladura y filtros de alta eficacia.</li></ul>
Ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar si es posible.</li><li>• En caso necesario utilizar filtro de alta eficiencia que impida la contaminación vírica, entre la bolsa autoinflable y la mascarilla, sin hiperventilar y evitando fugas.</li></ul>
Intubación	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se utilizarán tubos endotraqueales con balón para evitar las fugas, con presión balón &lt; 25 cm H<sub>2</sub>O.</li><li>• Si es necesario se preoxigenará con mascarilla reservorio de O<sub>2</sub> en vez de ventilación con bolsa autoinflable y se realizará con una secuencia rápida de intubación y por personal experto para minimizar el tiempo y el número de intentos del procedimiento de intubación.</li><li>• Anticipar en la medida de lo posible</li><li>• Uso de tubos con aspiración subglótica</li></ul>
Ventilación mecánica (VM)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se pondrán los filtros de alta eficiencia que impidan la contaminación vírica tanto en la rama inspiratoria como en la espiratoria.</li><li>• Se usará el sistema de aspiración cerrada de secreciones</li><li>• Uso de intercambiador de calor y humedad con filtro de alta eficacia que impida la contaminación vírica, en vez de humidificación activa.</li><li>• Evitar desconexiones</li></ul>
Resucitación cardiopulmonar	Intubación precoz para manejo de vía aérea.

(1) La influencia de estos procedimientos o estrategias sobre la transmisión de la infección no está suficientemente demostrada, pero son razonables y se han recomendado en infecciones con un mecanismo de transmisión similar.





### 3.3. Recomendaciones adicionales para las UCI pediátricas

- Además del riesgo ya conocido de transmisión del virus en entornos de UCI con pacientes más graves y con procedimientos invasivos y generadores de aerosoles, el paciente pediátrico ingresado en UCIP presenta un riesgo añadido por su comportamiento imprevisible y por la falta cumplimiento de las medidas de higiene respiratoria como corresponde a su edad. Además, podrá estar acompañado por su padre, madre o cuidador, conviviente y contacto estrecho que puede incrementar a su vez el riesgo de contaminación dentro de la estancia. Por ello, y realizando procedimientos generadores de aerosoles, se puede valorar aumentar las medidas de protección, evitado tener zonas expuestas a la contaminación, e incluir en las medidas de protección el uso de un mono integral o bata impermeable de manga larga con capucha y calzas para cubrir el calzado. En situaciones de alto riesgo de contaminación como la intubación se recomienda además el uso de doble guante. En esta situación se debe seguir de forma estricta las normas de colocación y retirada de los EPI establecidas, de forma supervisada y habiendo recibido formación y entrenamiento sobre estos procedimientos.
- En nuestros conocimientos actuales el tratamiento de soporte en UCIP en pacientes graves que presenten SDRA, sepsis o disfunción orgánica de causa vírica, con o sin sobreinfección bacteriana, no difieren de forma significativa de los recomendados internacionalmente por las guías de práctica para estos procesos.
- Los corticoides en principio no están indicados de forma rutinaria. Se han utilizado inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas en casos graves, aunque sin una evidencia clara de su utilidad a dosis de 1gr/kg/día durante 2 días o 400 mg/kg/día durante 5 días.
- Si requiere soporte respiratorio, la ventilación no invasiva (VNI) tienen un mayor riesgo de contaminación por generación de aerosoles. Se debe valorar en caso de deterioro respiratorio la ventilación mecánica invasiva precoz, con las estrategias recomendadas en SDRA en pediatría (PALICC) de ventilación protectora (volúmenes tidal bajos (4-8 ml/kg), PEEP óptima, presión meseta  $\leq 28-32$  cm H<sub>2</sub>O, *driving pressure* < 15 cm H<sub>2</sub>O, hipercapnia permisiva, etc.), uso de decúbito prono, sedación profunda y en caso necesario, bloqueo neuromuscular.
- Se debe realizar un manejo adecuado de líquidos evitando la sobrecarga hídrica y los balances muy positivos, que se han asociado a una peor evolución respiratoria y a una mayor morbimortalidad.
- En caso de sepsis, en la fase de resucitación inicial se recomienda realizar una expansión de volumen cuidadosa con cristaloides isotónicos (en bolos de 10-20 ml/kg) guiada por la respuesta, y vigilando los signos de sobrecarga de volumen. La respuesta se valorará según marcadores clínicos (como tensión arterial, frecuencia cardíaca, perfusión periférica, diuresis o el estado neurológico), analíticos (como la evolución del lactato sérico o la SvO<sub>2</sub>) y de monitorización avanzada si es necesaria (como el gasto cardíaco). El uso de la ecografía a pie de cama puede ser una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes. No se recomienda el uso de cristaloides hipotónicos, almidones, dextranos ni gelatinas. Además de la expansión de volumen puede necesitar soporte con drogas vasoactivas conforme a las



guías y recomendaciones internacionales pediátricas actuales, en las que adrenalina y noradrenalina se consideran los fármacos de primera línea. Pueden requerir también terapia continua de reemplazo renal.

- En caso de fallo respiratorio o cardiorrespiratorio severo refractario a las medidas de tratamiento convencional se puede considerar la utilización de ECMO, cuyas indicaciones, en nuestros conocimientos actuales, no difieren de las de otros procesos.

#### 4. Manejo de la insuficiencia respiratoria y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)

- La oxigenoterapia se inicia si la  $SaO_2 < 92\%$  aire ambiente con el objetivo de mantener  $SaO_2 \geq 90\%$ . Los pacientes que ya reciben oxigenoterapia pueden evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que se diagnosticará y clasificará según los criterios de Berlín. Como paso inicial se utilizarán mascarillas con reservorio con flujos mínimos de 10 a 15 L/min para mantener el reservorio inflado y con  $FiO_2$  entre 0,60 y 0,95.
- Las cánulas de  $O_2$  a alto flujo o la Ventilación Mecánica No invasiva (VNI) deben reservarse para pacientes muy concretos. La VNI no debe en ningún caso retrasar la indicación de intubación.
  - El  $O_2$  a alto flujo puede suministrar hasta 60 L/min y comparado con la oxigenoterapia convencional disminuye la necesidad de intubación. No se recomienda en los casos con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico.
  - En la VNI, tal y como se ha observado en los pacientes con MERS, el fallo de tratamiento es elevado.
  - Deben monitorizarse estrechamente tanto los pacientes con VNI como con cánulas de alto flujo y preparar el entorno para una posible intubación.
- Ventilación mecánica invasiva. En caso de necesidad, la intubación será realizada por personal experto, tomando todas las precauciones para evitar la transmisión por vía aérea del virus (apartado 3). Cuando el paciente esté intubado la ventilación mecánica debe aplicarse de forma protectora para el pulmón con volúmenes corrientes bajos (4 a 6 mL/Kg de peso) y evitar presiones *plateau* por encima de 30 cm de  $H_2O$ . Mantener una *driving pressure* (Presión *plateau*-PEEP) por debajo de 15 cm de  $H_2O$  se ha asociado a una menor mortalidad.
  - Cuando la  $Pa/FiO_2$ , a pesar de administrar altas concentraciones de  $O_2$ , es inferior a 150 es necesario colocar al paciente en decúbito prono lo antes posible y ventilar al paciente en esta posición al menos 16 horas. Los balances hídricos deberán ser negativos para evitar un exceso de líquidos en el pulmón.
  - La sedorrelajación puede considerarse en casos de asincronías. También se puede recurrir a la curarización pero su asociación con una menor mortalidad está cuestionada actualmente.



- La titulación de la PEEP debe hacerse en función de la compliancia, oxigenación, espacio muerto y estado hemodinámico. También puede titularse la PEEP mediante la estimación de la presión transpulmonar con catéter esofágico o tomografía de impedancia eléctrica.
- **Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO):** En los pacientes con SDRA en los que a pesar de haber seguido el protocolo anterior persisten con insuficiencia respiratoria grave, y cumplen los criterios referidos en la tabla, se aconseja el inicio de asistencia con ECMO. Esta asistencia ha de ofrecerse en centros con experiencia contrastada, con programas bien estructurados y con un mínimo de casos anual > 15. La estrategia requerida con más frecuencia será venovenosa. En algunos casos con shock cardiogénico asociado, se recomendaría asistencia circulatoria con estrategia venoarterial. Aunque no existen estudios aleatorizados en el SDRA de causa viral se han observado porcentajes de supervivencia de hasta el 60% en el SDRA causado por el virus de la gripe. El número de pacientes COVID ingresados en UCI que requerirán ECMO, según los estudios publicados hasta la fecha y las consultas realizadas a centros chinos y del norte de Italia, oscila entre el 4% y el 13%. Si se siguen las directrices del presente protocolo, tanto en relación a las maniobras a aplicar antes de la asistencia, como en relación a las indicaciones y contraindicaciones de su inicio, se calcula que la necesidad de ECMO oscilará entre un 4 y 7%.
  - En caso de que el centro no disponga de la técnica debe valorarse su traslado a un centro de referencia.
  - En la tabla 5 se adjuntan los criterios para considerar el tratamiento con ECMO venovenosa, venoarterial y también los criterios para contactar con centros que dispongan de ECMO para aquéllos centros que no dispongan de ella. Este contacto ha de ser precoz.

**Tabla 5. Criterios de tratamiento con ECMO.**

ECMO venovenosa			
Insuficiencia respiratoria que cumpla los siguientes criterios:	Potencialmente reversible.	Grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg con FIO<sub>2</sub> &gt; 0.9 durante más de 3 horas a pesar de medidas de rescate de hipoxemia refractaria.</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 80 mmHg con FIO<sub>2</sub> &gt; 0.9 durante más de 6 horas a pesar de medidas de rescate de hipoxemia refractaria</li> <li>• Hipercapnia descompensada (PaCO<sub>2</sub> &gt; 80 mmHg y pH &lt; 7.25) durante más de 6 horas a pesar de medidas de rescate</li> </ul>	Refractaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxemia: PaO<sub>2</sub> no mejora más del 20% con decúbito prono.</li> <li>• Hipercapnia: Refractaria a ECLS-Removal CO<sub>2</sub></li> </ul>
ECMO venoarterial			
Shock que cumpla los siguientes criterios	Potencialmente reversible	Grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial sistólica &lt; 90 mmHg durante más de 30 minutos, con índice cardíaco &lt; 2.2 L/min por m<sup>2</sup></li> </ul>	Refractaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de aporte tisular de oxígeno insuficiente (hiperlactacidemia, oliguria, alteración del nivel de conciencia, congestión pulmonar, SvO<sub>2</sub> inferior al 65%) a</li> </ul>



			pesar de medidas convencionales: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Drogas vasoactivas:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dobutamina &gt; 20 mcg/Kg/min</li> <li>▪ Noradrenalina &gt; 0,5 mcg/Kg/min.</li> </ul> </li> <li>○ Balón de contrapulsación, en el caso de que esté indicado.</li> </ul>
<b>Criterios para contactar con un centro con ECMO</b>			
Soporte respiratorio: Insuficiencia respiratoria que cumpla los siguientes criterios	Potencialmente reversible	Grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 80 mmHg con FIO<sub>2</sub> &gt; 0,9</li> <li>• Hipercapnia descompensada (PaCO<sub>2</sub> &gt; 80 mmHg y pH &lt; 7,25)</li> </ul>	Refractaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxemia: PaO<sub>2</sub> no mejora más del 20% con decúbito prono</li> <li>• Hipercapnia: Refractaria a ECLS-Removal CO<sub>2</sub></li> </ul>
Soporte circulatorio: Shock que cumpla los siguientes criterios	Potencialmente reversible.	Grave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial sistólica &lt; 90 mmHg durante más de 30 minutos, con índice cardíaco &lt; 2,2 L/min por m<sup>2</sup></li> </ul>	Refractaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de aporte tisular de oxígeno insuficiente (hiperlactacidemia, oliguria, alteración del nivel de consciencia, congestión pulmonar, SvO<sub>2</sub> inferior al 65%) con dosis creciente de drogas vasoactivas</li> </ul>

#### 4.1. Prevención de las complicaciones en el paciente crítico

- Se tratará de evitar las complicaciones que se detallan a continuación:
  - Tromboembolismo pulmonar: anticoagulación profiláctica.
  - Infección por catéter: seguir los protocolos del programa “Bacteremia Zero”.
  - Neumonías asociada a la ventilación: seguir el protocolo de “Neumonía Zero”.
  - Úlceras cutáneas crónicas (iatrogénicas, por dispositivos, por humedad, por presión, etc): valoración y manejo de las lesiones por presión para equipos interprofesionales.
  - Miopatía del paciente crítico: movilización pasiva y activa y precoz, descansos de sedación.

#### 4.2. Seguimiento y monitorización de la respuesta clínica

- Vigilar constantes cada 8 horas o realizar una vigilancia diaria si se alcanza la estabilidad definida por los criterios de la tabla 6.

**Tabla 6. Medición de constantes vitales y valores de estabilidad.**

Constante	Valores de estabilidad
Frecuencia cardiaca	< 100 lpm
Frecuencia respiratoria	<24 RPM
Temperatura axilar	< 37,2°C
Presión arterial sistólica	>90 mmHg



SaO <sub>2</sub>	>90% si no había insuficiencia respiratoria previa
Nivel de conciencia	Adecuado

- Valoración de la respuesta: La respuesta adecuada al tratamiento supone alcanzar la estabilidad clínica a los 3-4 días tras el tratamiento antibiótico, se valora mediante los criterios expuestos. La neumonía que no responde es aquella con inadecuada respuesta clínica a pesar del tratamiento antibiótico.
- Repetición analítica según juicio clínico: a considerar cada 24-48h en la UCI.
- Radiografía de tórax de seguimiento: se indicará si hay falta de respuesta clínica y/o sospecha de deterioro.
- En nuestros conocimientos actuales el seguimiento y la monitorización evolutiva del paciente pediátrico con infección grave no difiere del que se realiza conforme a la práctica clínica habitual en otros procesos con neumonía severa, insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, sepsis o fallo multiorgánico. Se realizará un seguimiento evolutivo clínico, analítico y de imagen conforme a la práctica clínica recomendada en estos procesos.

## 5. Bibliografía

La siguiente bibliografía se ha empleado para elaborar los documentos de Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria, unidades de cuidados intensivos y tratamiento médico.

1. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of Lopinavir-Ritonavir in patients with mild novel coronavirus infection. ChiCTR2000029539. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991>
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018; 9: pii: e00221-18.
3. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Harbi Al S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19:81-13.
4. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Almotairi A, Al Bshabshe A, Kharaba A, Jose J, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Fowler RA, Hayden FG, Al-Dawood A, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials England*; 2020; 21: 8.
5. 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.
6. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine United States*; 2018; 197: 757-767.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Persons Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. 03/II/2020; Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>. Visualizado 09/II/2020
8. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; 12:6.



9. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59:252-256.
10. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Comment. *The Lancet* 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
11. Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adults *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:488-496
12. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, y 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(6):1061-93.
13. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care* 2016;20:75.
14. 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.
15. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *Jama* 1998; 279: 1452–1457.
16. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191
17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191
18. Hongzhou Lu. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends*. Advance Publication DOI: 10.5582/bst.2020.01020
19. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv/132/lopinavir-ritonavir>
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. January 2020:S0140-6736(20)30183-5.
21. 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.
22. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
23. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish society of chest diseases and thoracic surgery (SEPAR). *Archivos de Bronconeumología* 2010; 46.
24. Menéndez R, Torres A, Rodríguez De Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, Benítez Moya JM, Ruiz-Manzano J, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Sánchez-Gascón F, Gallardo J, Álvarez CJ, Molinos L. Reaching stability in community-acquired pneumonia: The effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39.
25. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT. *Clinicaltrials.gov* NCT04252664. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=ncov&draw=2&rank=1>
26. Mulangu S, Dodd LE, Davey RTJ, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum J-J, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*; 2019; 381: 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
27. Nanshan Ch. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet* January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)



28. National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on printing and distributing the diagnosis and treatment plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial version 4). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa>
29. Randomized, open-label, blank-controlled trial for the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir and interferon-alpha 2b in hospitalization patients with 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP) ChiCTR2000029308. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48684>
30. Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al Acute Respiratory Distress Syndrome JAMA 2012; 307:256-33
31. 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
32. 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.
33. 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.
34. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMc2001468
35. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11:222.
36. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications England*; 2020; 11:222.
37. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;10.1007/s12519-020-00343-7. doi:10.1007/s12519-020-00343-7
38. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA [Internet]* 2016 [cited 2016 Feb 23]; 315: 801. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>
39. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine United States*; 2006; 3: e343.
40. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, Rodríguez A. Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Medicina Clinica* 2013; 140.
41. Torres A, Loeches IM, Sligl W, Lee N. Severe Flu Management: A point of view. *Intensive Care Med* 2020. doi: 10.1007/s00134-019-05868-8.
42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA United States*; 2020; .
43. Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.
44. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2): e52-e106.
45. WHO R&D Blueprint. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection WHO reference number: WHO/HEO/R&D Blueprint (nCoV)/2020.1 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1>
46. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. WHO/nCoV/Clinical/2020.2



47. WHO. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. WHO/nCov/IPC\_HomeCare/2020.1
48. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, Haiming Wei. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. chinaXiv:202003.00026v1
49. Xueting Yao, Fei Ye, Miao Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, Xu Liu, Li Zhao, Erdan Dong, Chunli Song, Siyan Zhan, Roujian Lu, Haiyan Li, Wenjie Tan, Dongyang Liu, In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
50. Zhi-Min Chen, Jun-Fen Fu, Qiang Shu, Ying-Hu Chen, Chun-Zhen Huan; Fu-Bang Li, Ru Lin, Lan-Fang Tang, Tian-Lin Wang, Wei Wang, Ying-Shuo Wang, Wei-Ze Xu, Zi-Hao Yang, Sheng Ye, Tian-Ming Yuan, Chen-Mei Zhang, Yuan-Yuan Zhang. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics* 2020; [doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5](https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5).