



SECRETARIA GENERAL DE  
SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE  
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E  
INNOVACIÓN

**Centro de Coordinación de Alertas  
y Emergencias Sanitarias**

## INFORME TÉCNICO

# Nuevo coronavirus 2019-nCoV

10 de febrero 2020

# Índice

<b>Información epidemiológica .....</b>	<b>4</b>
Descripción epidemiológica .....	4
Fuente de infección.....	4
Transmisión.....	4
Mecanismo de transmisión animal-humano .....	4
Mecanismo de transmisión humano-humano.....	5
Periodo de incubación .....	5
Parámetros relacionados con la transmisión.....	5
Distribución por edad y sexo.....	6
Gravedad y letalidad .....	6
<b>Información microbiológica .....</b>	<b>7</b>
<i>Características generales de los coronavirus .....</i>	<i>7</i>
<i>Características del 2019-nCoV y estudios filogenéticos .....</i>	<i>8</i>
<i>Pruebas diagnósticas desarrolladas.....</i>	<i>9</i>
<b>Información sobre la enfermedad .....</b>	<b>10</b>
<i>Sintomatología y evolución clínica .....</i>	<i>10</i>
Características de los casos hospitalizados.....	10
Información acerca de los casos no hospitalizados .....	11
Información acerca de los casos pediátricos .....	12
<i>Complicaciones.....</i>	<i>13</i>
<i>Tratamiento .....</i>	<i>13</i>
Directrices generales de tratamiento .....	13
Tratamientos específicos en estudio.....	14
<b>Información sobre medidas de salud pública .....</b>	<b>15</b>
Medidas de prevención individual .....	15
Recomendaciones al viajero .....	15

Actuaciones en puntos de entrada .....	15
Actuaciones específicas en trasplantes de órganos y hemoderivados .....	16
<b>Bibliografía.....</b>	<b>17</b>

## Información epidemiológica

### **Descripción epidemiológica**

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* (que ha sido denominado como nuevo coronavirus, 2019-nCoV, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (1).

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales al hombre(2). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (3). En concreto, el SARS en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado 2499 casos de MERS-CoV en 27 países, con una letalidad de 34%; la mayoría de los casos se han notificado en Arabia Saudí.

### **Fuente de infección**

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el 2019-nCoV es de origen animal. Hasta la fecha no se ha identificado el reservorio específico del mismo aunque los datos filogenéticos conocidos indican que podría tratarse del murciélago (4). Las autoridades chinas están llevando a cabo investigaciones para determinar la fuente. Según los primeros estudios publicados y las investigaciones realizadas por las autoridades sanitarias chinas, la fuente parece estar relacionada con la exposición al mercado de mariscos de Wuhan.

Dada la prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus en distintas especies animales, su amplia diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas es esperable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones donde el contacto con los animales es estrecho (4).

### **Transmisión**

#### **Mecanismo de transmisión animal-humano**

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales (5), lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.

### **Mecanismo de transmisión humano-humano**

La vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (6)

La transmisión aérea por núcleo de gotitas o aerosoles (capaz de transmitirse a una distancia de más de 2 metros) no ha sido demostrada para el 2019-nCoV. Sin embargo se cree que esta podría ocurrir durante la realización de procedimientos médicos invasivos del tracto respiratorio e incluso en ausencia de éstos(7). Durante el brote de SARS se pudo detectar la presencia del virus en el aire de habitaciones de pacientes hospitalizados (8). Recientemente se ha publicado una alta transmisión intrahospitalaria (40%) en un hospital Wuhan, sin embargo, ésta incluye casos desde el 1 de enero, cuando el brote estaba en investigación y aún no se había identificado el agente causal (9).

La transmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha. En modelos animales, se ha detectado tropismo de algunos coronavirus por las células intestinales (5). Durante el brote de SARS en 2003, en presencia de casos con diarrea, se documentó la transmisión de la enfermedad entre personas de un mismo edificio a través de gotas procedentes de instalaciones de aguas residuales que contenían virus del SARS (6). Recientemente se ha detectado la presencia de 2019-nCoV en muestras de heces en algunos pacientes infectados tanto en China como fuera de ésta, sin que se conozca el significado de este hallazgo en cuanto a la transmisión de la enfermedad (9,10). Por otra parte, las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes no son demasiado frecuentes en los enfermos por el 2019-nCoV (11), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

Hasta el momento no se han propuesto hipótesis sobre otros mecanismos de transmisión.

### **Periodo de incubación**

Según los datos preliminares, el período de incubación más frecuente se ha estimado entre 4 y 7 días con un promedio de 5 días, habiéndose producido un 95% de los casos a los 12,5 días desde la exposición (12). Sin embargo, en base al conocimiento de otros *Betacoronavirus*, MERS-CoV y SARS-CoV, y con los datos de los casos detectados en Europa en este brote, se considera que podría ser desde los 2 hasta los 14 días.

### **Parámetros relacionados con la transmisión**

El número básico de reproducción (el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) calculado mediante modelización a partir de datos preliminares disponibles se ha estimado entre 2-3 (12-14)

El intervalo serial medio calculado hasta el momento (tiempo entre casos sucesivos de una cadena de transmisión que presentan el mismo estadio de la enfermedad) es de  $7,5 \pm 3,4$  días (12)

Hasta el momento no existe evidencia respecto a la transmisión a partir de pacientes asintomáticos o durante el periodo de incubación. Inicialmente se describió un caso de transmisión a partir de una paciente asintomática en Alemania, si bien posteriormente se comprobó que la información era incorrecta y ha sido corregida por las autoridades alemanas (15,16).

### ***Distribución por edad y sexo***

Según información proporcionada por el CDC de China a día 28.01.2020, las edades de los casos confirmados oscilaban entre 9 meses y 96 años. Según información proporcionada por la OMS a fecha 27.01.2020, los casos detectados en países diferentes a China tenían una edad mediana de 45 años, con un rango entre 2 y 74 años siendo el 71% de los casos hombres.

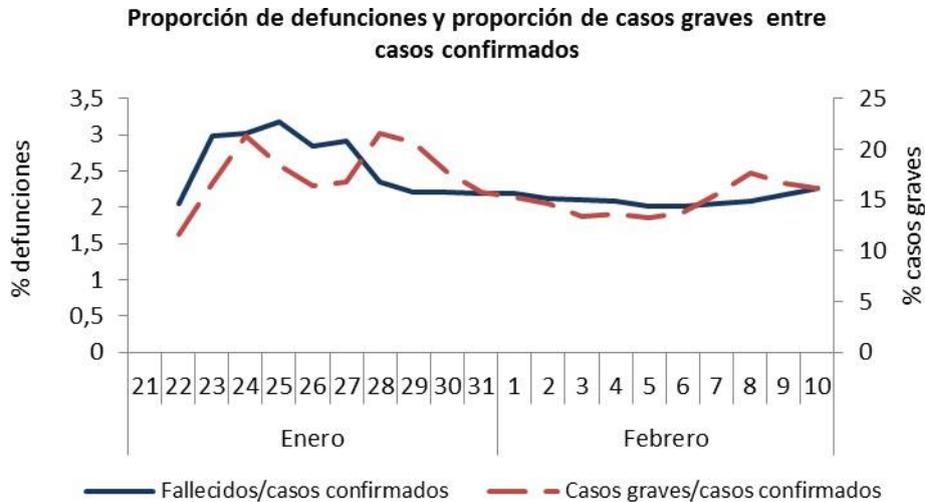
En el inicio del brote no se describieron casos población infantil. Posteriormente, se ha descrito afectación en niños con una clínica leve o incluso ausencia de síntomas que se han relacionado con una dinámica de transmisión intrafamiliar (17,18). Durante la epidemia de SARS-CoV se observó que los niños menores de 12 años tenían un curso más leve de la enfermedad y menor probabilidad de requerir ingreso en UCI; durante esa epidemia no se detectó ningún fallecimiento en niños menores de 12 años (19).

### ***Gravedad y letalidad***

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves. En China, la proporción de casos graves entre el total de casos confirmados ha oscilado desde un 35% (alcanzado el 27 de enero) hasta un 15% (el 4 de febrero). En la serie hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, 31% precisaron cuidados intensivos (11). Por el momento la evidencia es limitada por lo que los datos deben interpretarse con precaución debido a la actualización constante de los mismos.

Hasta la fecha la proporción de defunciones entre los casos confirmados ha variado entre un 3%-2% y ha ido descendiendo durante el transcurso del brote. Sin embargo ya que las defunciones se producen al cabo de varios días desde la notificación y los casos nuevos se actualizan cada día, estos cálculos deben interpretarse de forma cautelosa. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desenlace (muerte/recuperación), así como el grado de infra-notificación de los casos, especialmente de los menos graves, varía con el tiempo y entre ciudades y países, por lo que una estimación precisa de la letalidad no es posible en la actualidad (20). En las dos series publicadas de casos hospitalizados (n=41 y n=99), se ha reflejado una letalidad de 15% y 11% respectivamente (11,21). En ambas series había una proporción de casos (17% y 58%) que permanecía hospitalizada por lo que esta información aún puede variar. También mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados de 14% (IC95% 3,9-32%) lo cual concuerda con los datos publicados hasta la fecha referentes a casos graves (22).

**Figura 1.** Evolución diaria de la proporción de casos graves y fallecidos entre los casos confirmados de 2019-nCoV en China, desde el 21.01.2020 al 10.02.2020.



Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados por el China CDC. <http://weekly.chinacdc.cn/news/TrackingtheEpidemic.htm>

## Información microbiológica

### *Características generales de los coronavirus*

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*) (11). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Se han descrito hasta la aparición del 2019-nCoV, seis coronavirus en seres humanos. HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes (23), pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos. El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus 2019-nCoV supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

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 (24).

### **Características del 2019-nCoV y estudios filogenéticos**

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 que de allí haya pasado 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) (25).

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 (24,26). 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-like 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 nuevo 2019-nCoV es en el gen S que codifica la glicoproteína de la envoltura, responsable del tropismo celular (24).

Los ocho genomas completos de los virus aislados en los casos humanos resultaron prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana y que, dado que la tasa media de mutación espontánea estimada para los ARN virus es de aproximadamente  $10^{-4}$  sustituciones de nucleótidos por posición y año, el 2019-nCoV se considera que se ha debido originar de una única fuente hace relativamente poco tiempo y su detección ha sido rápida(24).

Las experiencias previas con el SARS-CoV y el MERS-CoV han demostrado la capacidad del virus para recombinarse y pasar desde el reservorio inicial en murciélagos a un hospedador intermediario (civetas y mapaches para el SARS-CoV y camélidos para el MERS-CoV) y de ahí al ser humano.

El análisis filogenético del 2019-nCoV y los genomas de referencia estrechamente relacionados, han evidenciado la presencia de coronavirus derivados de murciélagos en los cinco subgéneros dentro del género *Betacoronavirus*. Estos hallazgos subrayan la importancia de que los murciélagos podrían actuar como reservorio principal, sin embargo, hay varios hechos que nos llevan a pensar que existen hospedadores intermediarios para este nuevo agente: uno, el brote se declaró en diciembre de 2019, época en la que la mayoría de especies de murciélagos de Wuhan está hibernando; dos, no se encontraron murciélagos ni se vendían murciélagos vivos en el mercado de Wuhan, aunque sí otros

mamíferos; tres, la comparación de la secuencias del 2019-nCoV con la de sus parientes más cercanos conocidos encontrados en murciélagos presenta una homología menor del 90%, distancia suficiente para ser considerado una nueva especie (24).

Una de las mayores divergencias entre las secuencias del 2019-nCoV y las secuencias conocidas de coronavirus de murciélagos se encuentra en el gen S, que codifica la glicoproteína de la envoltura, responsable de la unión al receptor. El SARS-CoV penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), una exopeptidasa de membrana presente en muchas células humanas, entre ellas el epitelio ciliado bronquial y los neumocitos tipo II. Aunque la estructura de la glicoproteína de la envoltura del 2019-nCoV es ligeramente diferente de la del SARS-CoV, se ha demostrado in vitro que el ECA-2 sigue siendo un receptor válido para el 2019-nCoV (24). No obstante, son necesarios más estudios para caracterizar de forma completa el tropismo exacto del 2019-nCoV.

### **Pruebas diagnósticas desarrolladas**

Existe una RT-PCR del gen *RdRp* que detecta y amplifica una región conservada común a todos los betacoronavirus. Para un diagnóstico específico, una vez conocida la secuencia genética del 2019-nCoV, se han desarrollado varias RT-PCR para detectar regiones de 2019-nCoV a partir de muestras respiratorias (frotis nasofaríngeos y orofaríngeos, lavados nasofaríngeos, lavados broncoalveolares, aspirados traqueales y esputos) y suero (27,28).

Se dispone ya de reactivos comerciales de alguna de ellas, con protocolos aprobados para su realización (27-29) y (Tabla 1)

**Tabla 1.** Protocolos aprobados para el diagnóstico de laboratorio de 2019-CoV

<b>País</b>	<b>Institución</b>	<b>Genes diana</b>
<b>China</b>	China CDC	ORF1ab and N
<b>Alemania</b>	Charité	RdRP, E, N
<b>Hong Kong</b>	HKU	ORF1b-nsp14, N
<b>Japón</b>	Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Virología III	Pancoronavirus y dianas múltiples, glicoproteína de la envoltura
<b>Tailandia</b>	National Institute of Health	N
<b>Estados Unidos</b>	US CDC	Tres primers de N, RdRP

Las pruebas serológicas pueden resultar de utilidad para la confirmación de la respuesta inmunológica a la infección por un coronavirus. Para una interpretación óptima de los resultados lo ideal sería la obtención de muestras de suero, una en la fase aguda de la enfermedad y otra pasadas 3 o 4 semanas tras la infección. De momento, las pruebas serológicas disponibles no son específicas para el 2019-nCoV pero sí para los coronavirus.

## Información sobre la enfermedad

### *Sintomatología y evolución clínica*

En este momento de la epidemia, se conocen fundamentalmente los síntomas de los casos que han requerido hospitalización, por tanto los más graves, y no hay información publicada para hacer una descripción clínica completa de los casos más leves.

### **Características de los casos hospitalizados**

Se han publicado cuatro series clínicas de casos hospitalizados en Wuhan, China, con 5, 41, 99 y 138 casos respectivamente (11,17,21,32).

La serie más larga describe las características de 138 personas que requirieron hospitalización. La media de edad fue de 56 años (rango 22-92), 75 varones. El 46,4% de estos casos eran personas con enfermedades crónicas de base en distintos órganos y sistemas: 31,2% hipertensión, 14,5% enfermedades cardiovasculares, 10% diabetes, 7% neoplasias, 5% enfermedad cerebrovascular y 3% EPOC. En esta serie se ha descrito la transmisión a 40 trabajadores sanitarios (31 en servicios de medicina interna, cirugía y oncología, 7 de urgencias y 2 de UCI) y 17 pacientes que se encontraban ingresados por otras causas. Se describe la transmisión desde un caso confirmado que tenía síntomas abdominales (no se especifica cuáles) ingresado en un servicio de cirugía, a más de 10 sanitarios y al menos 4 pacientes hospitalizados en la misma sala. Se desconoce la vía a través de la cual se han podido producir estas infecciones (32).

Los síntomas más frecuentes de los casos hospitalizados son la fiebre, la fatiga y la tos seca, y el hallazgo radiológico más frecuente fueron los infiltrados pulmonares bilaterales (tabla 2). El 10,1%(14) de los pacientes presentaron síntomas digestivos (diarrea y náuseas) los días previos a presentar fiebre y disnea.

En la serie de casos hospitalizados en Wuhan, la leucopenia y la linfopenia ( $<0.8 \times 10^9/L$ ) fueron los hallazgos hematológicos más comunes. Las alteraciones en la coagulación, especialmente del Dímero D y del tiempo de protrombina fueron más frecuentes en pacientes con mayor gravedad. El 37% de los casos también tuvieron marcadores positivos de citólisis hepática (tabla 3).

La linfopenia severa, el dímero D elevado y productos nitrogenados elevados fueron marcadores relacionados con la mortalidad.

La duración desde el inicio de la enfermedad hasta presentar disnea fue de 5 días, para precisar hospitalización fue 7 días y desde el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA fue 8 días (6).

**Tabla 2.** Características clínicas y radiológicas de los casos hospitalizados (n=138)

Características clínicas	%
<b>Signos y síntomas</b>	
Fiebre	98,6
Tos	59,4
Astenia	69,6
Anorexia	39,9
Mialgias	34,8
Disnea	31,2
Tos con expectoración	26,8
Dolor de garganta	17,4
Diarrea	10,1
Náuseas	10,1
Mareo	9,4
Cefalea	6,5
<b>Hallazgos radiológicos en el tórax</b>	
Neumonía bilateral o patrón en vidrio esmerilado	100

Fuente: Elaboración propia basada en el estudio de Wang et al.

### Información acerca de los casos no hospitalizados

Aunque de momento no hay ninguna serie clínica en la que se incluyan casos que no han requerido hospitalización, se conocen, a través de las actuaciones de Salud Pública, casos leves y asintomáticos en los que se ha detectado la presencia de 2019-nCoV en muestras clínicas. Esta información procede principalmente de los casos secundarios en países europeos (Alemania, España, Bélgica e Italia).

Los primeros casos descritos con sintomatología leve, corresponden a un agrupamiento notificado a la OMS el día 27.01.2020 en Alemania. El caso índice fue una ciudadana China que viajó a Alemania con sintomatología inespecífica que generó 10 casos secundarios entre sus contactos cercanos: 9 detectados en Alemania y 1 diagnosticado en España. Ninguno de estos casos presentó sintomatología grave. Aunque aún no se han publicado los datos clínicos de forma detallada, la información preliminar describe sintomatología relativamente leve y buena evolución en todos los casos. Dos de los casos de Alemania tuvieron un periodo de incubación muy corto (<24 horas).

Por otra parte, en los estudios realizados en el contexto de las medidas sanitarias adoptadas en 156 personas repatriadas a Europa desde la ciudad de Wuhan se han detectado 4 muestras clínicas positivas para 2019-nCoV mediante PCR. Estas personas se encuentra bajo cuarentena, y han puesto de manifiesto la posibilidad de que existan infecciones asintomáticas.

**Tabla3.** Hallazgos de laboratorio de los casos hospitalizados (n=99)

Características analíticas	%
<b>Hematimetría rutinaria</b>	
Leucocitosis	24
Leucopenia	9
Neutrofilia	38
Linfopenia	35
Trombopenia	12
Trombofilia	4
Anemia	51
<b>Coagulación</b>	
TTP disminuido	16
TTP prolongado	6
TP disminuido	30
TP prolongado	5
Dímero D elevado	36
<b>Bioquímica</b>	
Hipoalbuminemia	98
AST elevada	35
ALT elevada	28
Hiperbilirrubinemia	18
BUN elevado	6
Creatinina elevada	3
CK elevada	13
Mioglobina elevada	15
LDH elevada	76
Hiperglucemia	52
<b>Marcadores de infección</b>	
PCT elevada	6
VSG elevada	85
Interleuquina elevada	52
Ferritina elevada	63
PCR elevada	86

TTP: tiempo parcial de tromboplastina, TP: tiempo de protrombina, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, LDH: deshidrogenasa láctica, PCT: procalcitonina, VSG: velocidad de eritrosedimentación, PCR: proteína C reactiva.

Fuente: Elaboración propia basada en el estudio de Chen *et al* (11)

### Información acerca de los casos pediátricos

Hasta la fecha sólo se han publicado dos casos de infecciones por 2019-nCoV en niños en edad escolar, uno con síntomas leves y otro asintomático(17,18). El primer caso era un niño de 7 años diagnosticado en un hospital de Shanghai que tenía antecedente de un viaje reciente a Wuhan y desarrolló los síntomas a los 8 días de su regreso. Los síntomas descritos fueron fiebre (máxima de 38,3º), tos leve, rinorrea, náuseas, diarrea, dolor abdominal, cefalea y astenia; tenía leucocitosis, linfopenia,

neutropenia y Proteína C Reactiva elevada con procalcitonina negativa. No presentó alteraciones de la coagulación.

El caso asintomático es un niño de 10 años relacionado con una agrupación de casos en su núcleo familiar y secundario a transmisión persona-persona(17). A pesar de estar asintomático, el estudio tomográfico realizado ante la presión social y familiar, reveló la presencia de opacidades pulmonares en vidrio esmerilado de predominio distal y periférico, sin embargo, el paciente continuó asintomático durante todo el curso de la infección.

### **Complicaciones**

De la serie de 99 casos hospitalizados en Wuhan, 23 requirieron ingreso en UCI, 17 sufrieron síndrome de distrés respiratorio del adulto, 3 fallo renal, 8 daño pulmonar agudo, 4 shock séptico y 1 neumonía asociada a ventilación mecánica. En el momento de publicar la serie, 11 había fallecido, 31 habían sido dados de alta y 58 permanecían ingresados. Según esta serie, las coinfecciones por otros virus parecen muy poco frecuentes (en esta serie no hubo ninguna), mientras que sí se describen ocasionalmente coinfecciones por bacterias y hongos (1 y 4 % respectivamente)(11).

### **Tratamiento**

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad hasta la fecha y por lo tanto es fundamental asegurar un tratamiento de soporte precoz. Sin embargo la OMS ha publicado una guía de recomendaciones de tratamiento fundamentada en la evidencia tras el tratamiento del SARS, MERS-CoV o gripe grave (33).

#### **Directrices generales de tratamiento**

1. Inicio precoz del tratamiento de soporte a los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), dificultad respiratoria, hipoxemia o shock.
2. Administrar antimicrobianos empíricos para tratar los posibles agentes etiológicos del SDRA: iniciar dentro de la primera hora de tratamiento especialmente para pacientes con síntomas de sepsis, aunque se sospeche infección por 2019-nCoV. El desescalado o suspensión se realizará en base a los resultados microbiológicos y el curso clínico.
3. Administrar un inhibidor de la neuraminidasa **sólo cuando hay circulación local del virus de la gripe u otros factores de riesgo para gripe** como el antecedente de viajes o exposición a virus de la gripe no estacional. El coronavirus no produce neuraminidasa, por tanto los inhibidores de neuraminidasa no son efectivos para 2019-nCoV.
4. No administrar corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento del SDRA o de la neumonía viral fuera de los ensayos clínicos a menos que sean indicado por otra razón: una revisión sistemática de estudios observacionales que utilizaron corticoesteroides en pacientes con SARS no encontró beneficios significativos en la supervivencia, mientras que su uso sí se asoció a efectos adversos como la necrosis avascular, psicosis y diabetes(34). El uso de corticoides también se ha relacionado con la mayor incidencia de infección y el retraso en la eliminación del virus de las vías respiratorias inferiores (35,36).
5. El tratamiento debe ser adaptado a las condiciones de cada persona y sus comorbilidades.

## Tratamientos específicos en estudio

- **Inhibidores de la neuraminidasa**

El oseltamivir oral también se está utilizando ampliamente para 2019-nCoV o casos sospechosos en los hospitales de China. Hasta la fecha no existen datos disponibles de que sea efectivo en el tratamiento de 2019-nCoV, pero como se ha hecho en otros contextos, dado que estamos en plena epidemia de gripe estacional, se considera que muchos casos sospechosos podrían beneficiarse de este tratamiento (33,37). Los inhibidores de la neuraminidasa, el ganciclovir y aciclovir no deben utilizarse rutinariamente.

- **Análogos de nucleósidos**

Los análogos de nucleósidos como la ribavirina y favipiravir también podrían representar una opción terapéutica frente a 2019-nCoV. La ribavirina inhibe *in vitro* el crecimiento de virus tanto de ADN como de ARN, tales como mixovirus, paramixovirus, arenavirus, bunyavirus, virus del herpes, adenovirus y poxvirus (38). El favipiravir ha demostrado su eficacia frente a los virus de la gripe, West Nile, fiebre amarilla, enterovirus y virus de la fiebre del Valle del Rift entre otros. Durante el brote de SARS en 2004, la experiencia en 41 casos clínicos tratados con lopinavir/ritonavir comparados con 111 históricos tratados con ribavirina, mostró grandes diferencias en la evolución clínica adversa (muerte o SADR): 2.4% vs 28.8%,  $p < 0.001$ , respectivamente (39). Por analogía de ambos virus, este tratamiento podría ser eficaz frente a 2019-nCoV.

El remdesivir se está considerando como un medicamento de uso potencial para el tratamiento de 2019-nCoV. En los experimentos en ratones infectados con MERS-CoV se observó una reducción significativa de la viremia frente al grupo control, así como la reducción del daño pulmonar (40). La eficacia y la seguridad del Remdesivir en pacientes con 2019-nCoV aún no está confirmada en investigaciones clínicas(41). En la actualidad, se está desarrollado un protocolo de investigación clínica controlada y aleatorizada para la evaluación de su eficacia en pacientes con infección por 2019-nCoV y ya se encuentra registrado (2019-nCoV leve a moderado: NCT04252664; 2019-nCoV severo: NCT04257656).

- **Inhibidores de la proteasa**

La Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China en sus directrices de tratamiento está suministrando como terapia antiviral el Interferon- $\alpha$  inhalado (5 millones dos veces al día) y la combinación de lopinavir/ritonavir (400mg/100mg dos veces al día) basados en el amplio espectro antiviral del interferón  $\alpha$  y a la actividad *in vitro* del lopinavir/ritonavir frente a 2019-nCoV. Hasta el momento no se tienen datos de la eficacia clínica de estos tratamientos (42).

- **Anticuerpos monoclonales**

Los anticuerpos monoclonales tienen un buen valor terapéutico para las infecciones virales y podrían llegar a ser medicamentos útiles en la infección por 2019-nCoV, especialmente basados en el estudio prospectivo aleatorizado y controlado publicado por Mulangu et al encontró que la administración del triple anticuerpo monoclonal REGN-EB3 y el anticuerpo monoclonal simple MAb114 pueden reducir

significativamente la mortalidad de los pacientes con Ébola (43) y que se podría extrapolar a los pacientes con 2019-nCoV(42).

- **Otros medicamentos**

Actualmente otros medicamentos han mostrado efectividad *in vitro* frente a 2019-nCoV, como el péptido de fusión (EK1), el abidol (inhibidor de la quinasa), los inhibidores de la síntesis de ARN (como el TDF, 3TC), y algunos grupos de antiinflamatorios; sin embargo no existen ensayos clínicos que lo confirmen(42).

## Información sobre medidas de salud pública

### ***Medidas de prevención individual***

Debido a la ausencia de evidencia respecto al mecanismo de transmisión específico del virus, se están considerando la mismas precauciones que para otros coronavirus como el SARS -CoV y el MERS-CoV (precauciones de transmisión por gotas y por contacto) y de infecciones respiratorias agudas en contexto epidémico (44,45).

Ante la ausencia de evidencia en contra de la transmisión aérea (núcleo de gotitas,  $<5\mu\text{m}$ ), y dado el contexto actual, al tratarse de un patógeno emergente y por tanto aún no completamente estudiado, se está actuando según el principio de precaución por lo que se contempla la realización de aislamiento aéreo (con mascarillas de alta eficacia), en situaciones o maniobras en las que puedan generarse aerosoles (44,45).

### ***Recomendaciones al viajero***

Según la OMS las autoridades de salud pública deben proporcionar a los viajeros información para reducir el riesgo general de infecciones respiratorias agudas, a través de profesionales sanitarios, las consultas de atención al viajero, agencias de viajes, operadores de transporte y en los puntos de entrada en fronteras. La OMS recomienda al público que para protegerse del 2019-nCoV lleven a cabo las precauciones estándar para reducir la exposición y la transmisión de múltiples enfermedades. En caso de síntomas sugestivos de enfermedad respiratoria aguda antes, durante o después del viaje, se alienta a los viajeros a buscar atención médica avisando a los servicios de salud pública (061) y compartir el historial de viaje con las autoridades sanitarias (46).

### ***Actuaciones en puntos de entrada***

La evidencia respecto a brotes previos, refleja que la efectividad de la detección de casos nuevos al ingreso en países sin transmisión del virus es incierta, sin embargo puede apoyar la estrategia de comunicación de riesgo al proporcionar información a los viajeros de las áreas afectadas para reducir el riesgo general de infecciones respiratorias agudas y buscar atención médica temprana si desarrollan síntomas compatibles con la infección.

Durante el brote actual con el nuevo coronavirus 2019-nCoV, según la OMS se han detectado varios casos exportados a través de la detección de entrada implementada por algunos países. Los casos sintomáticos pueden detectarse a través de un control de temperatura en el punto de entrada. Sin embargo esta medida puede pasar por alto a los viajeros en periodo de incubación o a los viajeros que

ocultan la fiebre durante el viaje y puede requerir inversiones sustanciales. Un enfoque centrado en los vuelos directos desde las zonas afectadas podría ser más efectivo y requerir menos recursos.

Actualmente, el hemisferio norte se encuentra en invierno durante la temporada de circulación de gripe y otros virus respiratorios. Si se decide implementar un examen al ingreso, se debe tener en cuenta que los signos y síntomas sugestivos de infección respiratoria pueden ser causados, con mayor probabilidad, por enfermedades respiratorias que no sean por 2019-nCoV. Las políticas y capacidades nacionales deben tenerse en cuenta durante el proceso de toma de decisiones.

Las autoridades de salud pública deben reforzar la colaboración con los operadores de las líneas aéreas para la gestión de casos a bordo de un avión e informar, en caso de que se detecte un viajero con síntomas de enfermedades respiratorias, de acuerdo con la guía de la IATA para que la tripulación de cabina maneje la sospecha de enfermedad transmisible a bordo de un avión (46).

### ***Actuaciones específicas en trasplantes de órganos y hemoderivados***

Tanto la Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Órganos destinados a Trasplante (7ª edición) en el apartado referente a enfermedades emergentes y otras infecciones víricas, como el Documento del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) no hacen mención específica a entidades transmitidas por coronavirus. La Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Tejidos y Células para uso clínico (4ª edición) sí hace referencia a dichas entidades de forma genérica en el epígrafe de enfermedades emergentes recomendando para el caso de donante vivo que haya estado recientemente (8 días) de viaje en zona de alerta o en contacto con caso declarado, un período mínimo del doble del tiempo de incubación para la potencial donación. En este caso se está considerando 14 días de periodo de incubación por lo que este periodo mínimo sería de 28 días.

## Bibliografía

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
4. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
5. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
6. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? J R Soc Med [Internet]. agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings [Internet]. 2020 feb. Disponible en: Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings
8. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. J Infect Dis. 1 de mayo de 2005;191(9):1472-7.
9. 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 [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
10. Xinhuanet.com. Novel coronavirus may spread via digestive system: experts [Internet]. Disponible en: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/02/c\\_138749620.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/02/c_138749620.htm)
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Lond Engl. 30 de enero de 2020;
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
13. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. The Lancet [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30260-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30260-9/abstract)

14. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];25(4):2000058. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
15. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 4 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
16. Kai Kupferschmidt. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science* [Internet]. 3 de febrero de 2020; Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>
17. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 24 de enero de 2020;
18. Cai JH, Wang XS, Ge YL, Xia AM, Chang HL, Tian H, et al. [First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. 4 de febrero de 2020;58(0):E002.
19. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. enero de 2007;26(1):68-74.
20. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 27 de enero de 2020;150:w20203.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 24 de enero de 2020;
22. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. enero de 2020;25(3).
23. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 23 de enero de 2020;
24. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 30 de enero de 2020;
25. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 7 de febrero de 2020];79:104212. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300447>
26. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 24 de enero de 2020;

27. Aitichou M, Saleh SS, McElroy AK, Schmaljohn C, Ibrahim MS. Identification of Dobrava, Hantaan, Seoul, and Puumala viruses by one-step real-time RT-PCR. *J Virol Methods*. marzo de 2005;124(1-2):21-6.
28. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>
29. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. enero de 2020;25(3).
30. Charité, Berlin. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2)
31. Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus [Internet]. 2020 feb. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;
33. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. 2020 ene. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
34. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Med* [Internet]. 12 de septiembre de 2006 [citado 6 de febrero de 2020];3(9):e343. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030343>
35. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31743228>
36. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care Lond Engl*. 30 de marzo de 2016;20:75.
37. Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis* [Internet]. 16 de julio de 2018 [citado 6 de febrero de 2020];18(1):331. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
38. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. 5 de febrero de 2020;43(0):E002.
39. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. marzo de 2004;59(3):252-6.

40. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 10 de enero de 2020;11(1):222.
41. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 06 de 2018;9(2).
42. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 28 de 2020;
43. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 12 de 2019;381(24):2293-303.
44. Organization WH. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: interim guidance: updated October 2019. World Health Organization; 2019.
45. WHO guidelines. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. 2014; Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1)
46. World health Organization. Updated WHO advice for international traffic in relation to the outbreak of the novel coronavirus 2019-nCoV [Internet]. 2020 ene. Disponible en: [https://www.who.int/ith/2019-nCoV\\_advice\\_for\\_international\\_traffic/en/](https://www.who.int/ith/2019-nCoV_advice_for_international_traffic/en/)