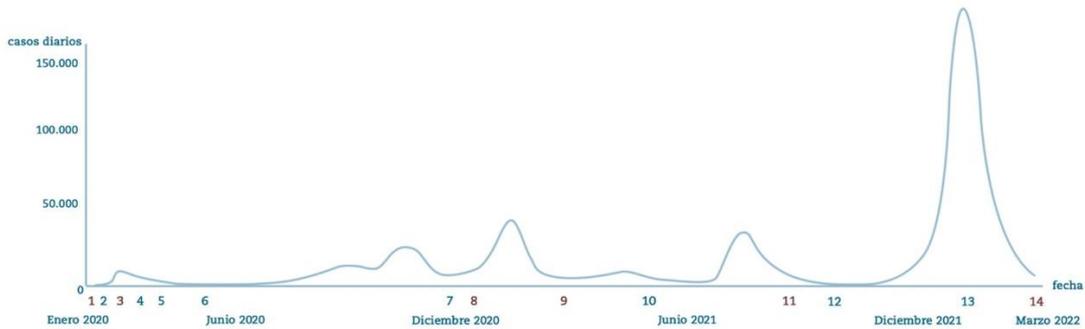


## Informe científico-divulgativo sobre la labor del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) tras dos años de pandemia de COVID-19



<sup>1</sup> Enero 2020. Identificación del SARS-CoV-2

<sup>2</sup> Enero-febrero-marzo 2020. Primeras iniciativas CNM/CNE.

<sup>3</sup> 11 de marzo de 2020. Declaración de pandemia.

<sup>4</sup> Marzo 2020. Fondo COVID-19.

<sup>5</sup> Abril 2020. Estudio ENE-COVID.

<sup>6</sup> Mayo 2020. Estudio COSMO-Spain.

<sup>7</sup> Diciembre 2020. Resultados del ENE COVID.

<sup>8</sup> 27 de diciembre de 2020. Comienza la vacunación.

<sup>9</sup> Marzo 2021. Un año de pandemia.

<sup>10</sup> Mayo 2021. Ensayo CombivacS.

<sup>11</sup> Agosto de 2021. 70% de la población vacunada.

<sup>12</sup> Septiembre 2021. Estudios ENE-COVID Senior y COVID persistente

<sup>13</sup> Enero 2022. Resultados ENE-COVID Senior.

<sup>14</sup> 11 de marzo de 2022. Dos años de pandemia.

*La imagen muestra algunos de los principales proyectos desarrollados por del ISCIII (en azul), mostrados de forma cronológica según avanzaba la pandemia (infografía realizada por Lara Mazagatos).*

### 1. Introducción

El 11 de marzo de 2022 se cumplen dos años de la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, cuyos efectos se detectaron por primera vez a finales de 2019 y cuya identificación se produjo en enero de 2020, lleva más de dos años haciendo de la enfermedad COVID-19 la mayor crisis sanitaria en lo que va de siglo. Hasta el momento, la epidemia ha dejado en España seis oleadas: la primera, entre febrero y junio de 2020; la segunda despegó en verano y llegó hasta cerca de final de 2020; la tercera arrancó en los inicios de 2021; la cuarta llegó en primavera, mientras que la quinta apareció de nuevo con el verano; la hasta ahora última ola se gestó en noviembre del año pasado y lleva semanas descendiendo.

Desde los inicios de 2020, la comunidad científica internacional comenzó a investigar en torno al SARS-CoV-2, aislándolo, secuenciándolo y tratando de reunir conocimiento sobre el nuevo coronavirus y la enfermedad que causa. En España el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) se

volcó en potenciar sus labores de investigación, prestación de servicios y soporte financiero de la actividad científica del Sistema Nacional de Salud.

Como resultado de estas actuaciones, a lo largo de estos dos años el ISCIII ha afianzado su labor de referencia en la protección de la salud a través de la ciencia, impulsando iniciativas claves en el manejo de la pandemia como el [Fondo COVID-19](#) para financiar proyectos de investigación; el [estudio ENE-COVID](#) para conocer la prevalencia del virus entre la población; el [estudio COSMO-Spain](#) sobre conocimientos y percepción social de la pandemia; el [ensayo CombivacS](#) sobre posible uso combinado de vacunas y el [ensayo ENE-COVID Senior](#), que estudia la evolución de la inmunidad frente a la infección analizando la duración del efecto de las vacunas.

## 2. Primer año de la pandemia: una crisis nunca vista

Durante el primer trimestre de 2020 el ISCIII llevó a cabo desde el Centro Nacional de Microbiología (CNM) diversas acciones que permitieron facilitar e impulsar el manejo de la pandemia. Entre ellas:

- Diseño y puesta en marcha de técnicas de PCR para el diagnóstico.
- Análisis/confirmación de casos sospechosos (al inicio todas las muestras se analizaban en el CNM).
- Reorganización de los 13 laboratorios del CNM en un único gran laboratorio para facilitar un trabajo conjunto de apoyo al Sistema Nacional de Salud en torno al SARS-CoV-2.
- Establecimiento de un programa de validación de técnicas comerciales de PCR para la detección del SARS-CoV-2 en muestras clínicas.
- Generación de un dispositivo para la realización de estudios de fiabilidad de técnicas serológicas.
- Coordinación de estudios de fiabilidad de los test de detección de antígenos. Dichos estudios aportaron las bases para la incorporación de estas pruebas como herramienta diagnóstica en la estrategia nacional frente al SARS-CoV-2.
- Asesoría para la capacitación de centros de investigación y universidades, entre otros.

En los momentos en los que los sistemas científico y sanitario españoles necesitaban apoyo para responder adecuadamente a la pandemia, el CNM proporcionó una cobertura clave. Estableció una técnica de PCR específica (RT-q PCR) para el nuevo virus que permitió descartar o confirmar casos sospechosos en pocas horas, y recibió, analizó y confirmó miles de muestras de SARS-CoV-2 cuando aún no había suficiente capacidad diagnóstica en los hospitales. A finales de marzo, científicos del [Laboratorio de Virus Respiratorios](#) del CNM realizaron la [secuenciación completa del SARS-CoV-2](#) de muestras respiratorias de pacientes procedentes de diferentes áreas geográficas de España. Su trabajo, al aportar secuencias completas, permitió conocer las características del virus, analizar posibles cambios específicos que definen su comportamiento y comprender mejor la circulación y difusión entre la población.

La labor del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) también fue determinante en el control de la epidemia. Desde las primeras semanas, junto con la Unidad de Tecnologías de la Información y Comunicaciones del Instituto, se adaptó la plataforma del Sistema de Vigilancia en España (SiViEs) a los requerimientos de carga de grandes bases de datos de manera simultánea por parte de las comunidades autónomas. Esto permitió que la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) dispusiera de la información diaria de los casos de coronavirus y los datos relevantes para caracterizar y vigilar la evolución de la epidemia y sus sucesivas olas, así como manejar información que permitió el análisis de la gravedad y evolución de los casos reflejada en los informes publicados en la página web del ISCIII.

Además, cumpliendo con sus compromisos internacionales, el CNE contribuyó con la información a la vigilancia en el marco europeo gestionada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC). Otra contribución que ha puesto de manifiesto el papel relevante del CNE en la pandemia ha sido poner a disposición de investigadores las bases de datos depuradas y anonimizadas y diarias de la información de la pandemia. También, como se ha hecho en otros centros de investigación españoles, desde el CNE se elaboraron diversas herramientas de simulación para realizar predicciones epidemiológicas de escenarios futuros.

Por otro lado, desde el inicio de la pandemia se empezó a trabajar en la progresiva adaptación de los sistemas integrados en el [Sistema de Vigilancia de Gripe en España](#) para abordar la vigilancia del nuevo coronavirus aprovechando y mejorando los sistemas habituales de vigilancia con el objetivo de informar de la forma más precisa sobre la evolución de la epidemia.

Desde los primeros meses de 2020, se estableció un [panel público de información](#) sobre la pandemia, en el que a lo largo de estos dos años se ha podido consultar, con actualizaciones diarias la evolución de los casos, hospitalizaciones y fallecimientos; la transmisibilidad y difusión geográfica; las características demográficas, epidemiológicas y clínicas en torno a la COVID-19, y los conocimientos y percepción social de la pandemia entre la población.

La vigilancia de la mortalidad diaria con el [sistema de análisis MoMo](#) también permitió, desde las primeras semanas de la pandemia, ofrecer una información muy relevante sobre el impacto de la COVID-19 en la mortalidad de la población, en España y en cada una de sus comunidades autónomas, en un momento en el que el sistema de vigilancia universal de COVID-19 no reflejaba el verdadero alcance de la pandemia, al hacerse necesaria la priorización del diagnóstico en los pacientes graves por la escasa capacidad diagnóstica.

Junto a estas iniciativas, el estudio '[Factores de difusión de COVID-19 en España](#)' permitió generar una plataforma en la que se han actualizado diariamente los clúster espacio temporales de enfermedad detectados en España a nivel municipal.

Por otro lado, coincidiendo con las primeras semanas de la epidemia, en las que la generación y publicación de información fiable fue uno de los principales objetivos, la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del ISCIII puso a disposición de científicos, profesionales sanitarios y público general una guía de recursos web, y generó un sistema de palabras clave sobre el SARS-CoV-2 para que las búsquedas bibliográficas realizadas en español e inglés desde centros españoles pudieran encontrar toda la literatura científica y fuentes de información disponibles.

También entre marzo y abril de 2020, el ISCIII [creó un grupo de análisis científico](#) sobre el SARS-CoV-2 y la COVID-19. La principal tarea del grupo, que trabajó durante varios meses para generar conocimiento cuando más dudas había en torno a la pandemia, fue revisar la actualidad y elaborar y publicar informes científico-técnicos y divulgativos ([un total de 19](#)) sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y manejo del virus y de la enfermedad. Los informes, elaborados en colaboración con la Agencia SINC de la FECYT, prestaron servicio tanto a la comunidad científica como a la población en general en los momentos en los que menos información fiable existía sobre el SARS-CoV-2. También se publicaron vídeos divulgativos para informar y aclarar dudas sobre conceptos ligados a la pandemia, como [la PCR y los test rápidos diagnósticos](#).

En un claro momento de necesidad de generar conocimiento, el ISCIII lanzó en marzo de 2020 el denominado [Fondo COVID-19](#), una convocatoria extraordinaria para sufragar investigaciones que, en los dos últimos años, ha financiado más de un centenar de proyectos sobre biología del virus, diagnóstico, tratamientos, grupos de riesgo, epidemiología, vacunas, etc. El ISCIII recibió más de 1.500 propuestas y [seleccionó finalmente 129 investigaciones](#), que financió con más de 24 millones. La distribución temática de los 129 proyectos, que se han desarrollado entre 2020 y 2021, ha sido la siguiente:

- Infección y enfermedad COVID-19, curso clínico y secuelas posteriores (26 estudios).
- Tratamientos para COVID-19 (26 estudios).
- Inmunidad y COVID-19 (19 estudios).
- Mejora del conocimiento del comportamiento del virus (13 estudios).
- Epidemiología de la infección (13 estudios).
- Métodos de identificación del virus (11 estudios).
- Desarrollo de técnicas diagnósticas (7 estudios).
- Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2 (7 estudios).
- Infección en mujeres embarazadas (5 estudios).
- Estudio de reservorios animales (1 estudio).
- Desarrollo de modelos animales para estudios sobre SARS-CoV-2 (1 estudio).

Según avanzaba la pandemia, la necesidad de facilitar la toma de decisiones de salud pública hizo necesario saber la incidencia real de la infección por SARS-CoV-2 entre la población española. En el mes de abril se lanzó el [estudio ENE-COVID](#), liderado por el ISCIII en coordinación con los ministerios de Ciencia e Innovación y Sanidad y las comunidades autónomas, para conocer el porcentaje de la población española que había desarrollado anticuerpos frente al nuevo coronavirus, una información clave para facilitar la comprensión del efecto de la pandemia sobre la población.

En el estudio ENE-COVID participaron en 2020 más de 68.000 personas, se realizaron cerca de 200.000 test rápidos de diagnóstico y se recogieron cerca de 175.000 muestras de sangre. En su día fue el primer estudio del mundo que permitió calcular con tasas muy altas de rigor y precisión datos sobre el porcentaje de infecciones a escala poblacional; la disponibilidad de datos poblacionales permitió proporcionar la mejor estimación de la letalidad del virus existente hasta ese momento y sus resultados, además, han servido para caracterizar la

población de asintomáticos, la presentación de COVID-19 en población general y proponer un índice de probabilidad diagnóstica en personas sintomáticas.

Las tres primeras rondas del estudio ENE-COVID realizadas durante el primer semestre de 2020 arrojaron [una prevalencia nacional inicial de en torno al 5%](#) durante la primera ola, aunque con marcadas diferencias geográficas que señalaban prevalencias del 2-3% en algunas provincias y superiores al 10% en otras. La cuarta ronda del estudio, [cuyos resultados se desvelaron en diciembre de 2020](#) –una vez superada la segunda ola y con la tercera en ciernes- elevó ese prevalencia estimada: una de cada diez personas en España había sido infectada por el coronavirus desde el inicio de la pandemia.

En el mes de mayo de 2020 se lanzó otro de los estudios de referencia a lo largo de la pandemia, [el estudio COSMO-Spain](#), impulsado por la OMS y coordinado en España por el ISCIII, que cada dos meses ha ido ofreciendo resultados sobre los conocimientos y percepciones de la población en torno a la pandemia. A lo largo de 2020 y 2021, y con continuación en 2022, el COSMO-Spain ha permitido estimar cómo ha ido valorando la población española las medidas preventivas, la información consultada sobre el coronavirus, las vacunas o las medidas de salud pública, entre otros aspectos.

Los datos obtenidos del estudio ENE-COVID, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y el Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (MoMo) permitieron estimar, en una investigación del CNE publicada en noviembre de 2020, que la letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en población no institucionalizada en España se situó en los primeros meses de pandemia entre un 0.8% y un 1.1%.

Dos meses antes, en septiembre de 2020 y coincidiendo con los primeros seis meses de la pandemia, el ISCIII celebró [una jornada de divulgación científica](#) sobre las lecciones aprendidas y los retos de futuro, en el que científicos del Instituto pusieron sobre la mesa el conocimiento adquirido y los planes para seguir abordando la pandemia. Los últimos días de 2020 marcaron el primer aniversario del descubrimiento del SARS-CoV-2, por lo que el ISCIII publicó [un informe divulgativo](#) que actualizaba la información generada a lo largo del año, en el que se resumía el conocimiento adquirido en torno al coronavirus.

### **3. Segundo año de pandemia: vacunas y adaptación**

Con el paso de 2020 a 2021 se hizo necesario consolidar la integración de la secuenciación genómica en la vigilancia del virus, e impulsar el estudio y seguimiento de sus variantes. Así, en enero del año pasado, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la [Estrategia para la integración de la secuenciación genómica en la vigilancia del SARS-CoV-2](#), un documento en cuya elaboración participó activamente el ISCIII. Desde entonces, el CNM coordina una red de laboratorios que desarrolla por toda España las capacidades de secuenciación, actuando como nodo central en lo referente a aspectos científico-técnicos relacionados con la armonización de procedimientos.

Pero si algo ha marcado el año 2021 han sido las vacunas. Las primeras se aprobaron a finales de 2020 y comenzaron a utilizarse progresivamente; el 27 de diciembre quedará como la fecha en la que una paciente recibió la primera dosis contra la COVID-19 administrada en España. Según estimaciones publicadas por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) el pasado noviembre, [en un artículo](#) con colaboración del CNE, en menos de 12 meses las vacunas permitieron salvar casi 90.000 vidas entre personas mayores de 60 años en España y cerca de 470.000 en Europa.

Una de las aportaciones más relevantes del ISCIII el año pasado fue el [ensayo clínico CombivacS](#), que comenzó en abril y que evaluó una pauta de vacunación combinada contra el SARS-CoV-2 utilizando una segunda dosis de la vacuna de Comirnaty (Pfizer/BioNtech) en personas menores de 60 años que ya habían recibido una primera dosis de Vaxzevria (AstraZeneca). [Los primeros resultados](#), presentados en mayo, confirmaron que el uso combinado de las vacunas de AstraZeneca y Pfizer contra el SARS-CoV-2 produce una potente respuesta inmunitaria.

Este estudio, pionero en el mundo, aportó información muy útil para la posterior implantación de pautas heterólogas -las que suponen una combinación de diferentes vacunas-, en un momento en que las decisiones de las autoridades de salud pública necesitaban evidencias científicas de posibles alternativas a la vacunación homóloga -la realizada con una o varias dosis de una misma vacuna-. Confirmar la seguridad y eficacia de la combinación de dos vacunas distintas frente a la infección abrió la puerta a posibles programas de vacunación basados en estas combinaciones. Los primeros resultados del estudio [se publicaron en la revista The Lancet](#) en junio y generaron un antes y un después en las estrategias vacunales; de hecho, actualmente, gran parte de la población ha recibido una tercera dosis mediante pauta heteróloga.

Las vacunas, con España entre los países que mejores tasas de vacunación ha logrado, han cambiado totalmente el panorama de la pandemia. El estudio ENE-COVID ha tratado de adaptarse a la nueva situación, en la que conocer la prevalencia de la infección ya no es determinante en tanto que la mayoría de la población ha sido vacunada. En este escenario es necesario conocer la duración de la inmunidad, sea natural, inducida por vacunas o híbrida, en la población, principalmente en los más vulnerables. En consecuencia, el planteamiento de seroprevalencia ha evolucionado hacia el llamado estudio ENE-COVID Senior, que está estudiando la eficacia y duración de la inmunidad frente a SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo, analizando la influencia de la tercera dosis, la capacidad de neutralización frente a nuevas variantes y la evolución de la inmunidad celular.

El estudio comenzó en septiembre del año pasado y se ha ido adaptando a las necesidades generadas por la variante Ómicron y la explosión de casos que la acompañó en el paso de 2021 a 2022. [En enero de este año se han presentado sus primeros resultados](#): los títulos de anticuerpos totales se incrementan tras la tercera dosis de la vacuna, fortaleciendo la inmunidad, y los anticuerpos neutralizantes también aumentan, tanto frente a la variante Ómicron como a la variante Delta. Además, la inmunidad celular se mantiene. Asimismo, [investigaciones complementarias](#) al ENE-COVID Senior, llevadas a cabo en el CNM, han confirmado en los últimos meses que la respuesta celular inmunitaria generada por las vacunas es efectiva contra Ómicron y otras variantes del SARS-CoV-2.

Por otro lado, desde el comienzo de la vacunación en España, la Unidad de Vigilancia de Gripe y otros virus respiratorios del CNE participa en el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 coordinado desde el Ministerio de Sanidad. Se han desarrollado diversos estudios de efectividad de las vacunas frente a la COVID-19 conforme se han ido integrando nuevos grupos de edad al programa de vacunación, ofreciendo información sobre efectividad vacunal frente a infección sintomática y asintomática, hospitalizaciones y fallecimiento, siguiendo diferentes diseños de estudio. Esta información se ha recogido [en diversos informes](#).

#### 4. Investigación europea e internacional

En una crisis global, la colaboración y participación internacional es fundamental. El ISCIII está teniendo durante la pandemia un papel destacado en diversos proyectos internacionales, que contribuyen al [Plan de Acción ERAvsCorona](#) de la Comisión Europea y que abordan la pandemia desde diferentes ángulos:

- **Compartición de datos genómicos:** el ISCIII ha participado en el desarrollo del portal español [Covid19DataPortal](#), que recoge entre otros los datos de los Proyectos financiados por el Fondo COVID y que está alineado con la [iniciativa europea](#). Además, el Instituto participa en el proyecto Elixir-converge y en el grupo de trabajo de la iniciativa 1+MG sobre enfermedades infecciosas, ambos dedicados a facilitar la compartición de datos entre diferentes países.
- **Obtención e Intercambio de información:** el ISCIII participa en el proyecto PHIRI, cuyo objetivo es crear una infraestructura europea para la compartición e intercambio de información en el área de salud poblacional, y en el consorcio europeo I-MOVE-COVID-19, que busca obtener información epidemiológica y clínica sobre SARS-CoV-2.
- **Desarrollo de nuevas vacunas:** el ISCIII, junto con la plataforma de ensayos clínicos SCREN y la red de Enfermedades Infecciosas (REIPI), ambos financiados por el Instituto, también forman parte del proyecto VACCELERATE para la aceleración de Investigación clínica en vacunas.
- **Vigilancia:** el ISCIII lidera un consorcio español formado por 40 hospitales para la 'Mejora de las Infraestructuras y Capacidades de Secuenciación para responder a la pandemia de COVID-19', en el marco de la iniciativa HERA Incubator y el Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC). Este proyecto permitirá reforzar estas labores de secuenciación y análisis de variantes y acelerar un proceso en el que el ISCIII ya estaba directamente implicado: transformar y dirigir la vigilancia microbiológica hacia una vigilancia molecular basada en gran medida en la secuenciación genómica de los microorganismos asociados a diferentes enfermedades infecciosas.
- **Preparación frente a futuras pandemias:** el ISCIII coordina una Acción de Coordinación y Soporte (CSA) para la preparación de una nueva asociación europea, [European Partnership for Pandemic Preparedness](#) (BE READY), que tiene como objetivo mejorar la predicción y respuesta a futuras amenazas sanitarias mediante

la financiación de Proyectos de I+D+i en coordinación con la Autoridad Europea de Preparación y Respuesta ante Emergencias Sanitarias (HERA).

- Proyecto 1 Millón de Genomas (1+MG): Tiene como objeto la creación de un marco federado de acceso a los datos genómicos generados a nivel europeo y su estandarización, en la que las enfermedades infecciosas se añadieron a mediados de 2020 a los casos de uso de la iniciativa para asegurar que las soluciones específicas para las amenazas existentes, y también las nuevas amenazas a la salud pública, puedan ser entregadas a tiempo.

## 5. Hacia el tercer año de pandemia: presente y futuro

Dos años después de la declaración de pandemia, el SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 siguen muy presentes. La situación en España ha cambiado en términos epidemiológicos, principalmente por el acceso que en tiempo récord se ha tenido a las diferentes opciones vacunales. El ISCIII continúa varias de las investigaciones iniciadas, como los estudios CombivacS, ENE-COVID Senior y COSMO-Spain, y sigue adaptándose a las necesidades generadas, como en el caso de un estudio en marcha sobre el denominado COVID persistente y la continua investigación en torno a la evolución del virus y sus posibles variantes. Otras iniciativas globales del Instituto, como el biobanco poblacional y el futuro laboratorio de bioseguridad P4, entre otras, continuarán aportando recursos para el manejo de esta pandemia y otras necesidades ligadas a la investigación microbiológica y epidemiológica.

- ❖ *Nota final: informe elaborado en marzo de 2022 por José A. Plaza, responsable de Comunicación del ISCIII, con la revisión de Jesús Oteo, exdirector del Centro Nacional de Microbiología (CNM), e Isabel Jado, actual directora del CNM; Marina Pollán, directora del Centro Nacional de Epidemiología (CNE); Daniel Ruiz, coordinador de la Unidad de Apoyo a Dirección; Miguel Calero, subdirector de Servicios Aplicados, Formación e Investigación del ISCIII, y Cristóbal Belda, director del Instituto.*