



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

## **MEMORANDUM Y JUSTIFICACIÓN PARA LA CONSTRUCCION DE UN LABORATORIO DE NIVEL CUATRO DE BIOSEGURIDAD (NBS-4) EN EL CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGIA (CNM) DEL CAMPUS DE MAJADAHONDA, MADRID del INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (ISCIII)**

### **1.- Consideraciones iniciales**

Los brotes por enfermedad por el virus Ébola (EVE) en África Occidental, desarrollados entre 2013 y 2017, modificaron los procedimientos, estrategias y recomendaciones de las autoridades, de los expertos y de los laboratorios de referencia en salud pública de toda Europa. Estos cambios también se han producido en el posicionamiento de los estados europeos sobre la disponibilidad de laboratorios con NBS-4. Por otra parte, la actual pandemia por COVID-19 ha causado millones de casos en el todo el mundo con una mortalidad relevante. El impacto de la infección ha sido devastador y podrían producirse nuevas olas epidémicas. Asimismo existe un patógeno tipo 4 como el Crimea-Congo (CCHFV), que ya es autóctono en nuestro país y que genera no pocas alertas sanitarias, siendo letal en algunos casos.

Para detectar precozmente estas nuevas olas y controlar eficazmente sus efectos deben desarrollarse e implementarse sistemas epidemiológicos y biológicos de vigilancia, y que estos sistemas puedan incorporar los hallazgos de las numerosas iniciativas investigadoras que existen por todo el mundo. Estos sistemas de vigilancia epidemiológicos y biológicos deben contar con el máximo nivel técnico y de bioseguridad y así, poder ofrecer al Sistema Nacional de Salud y a al Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Investigación, las infraestructuras necesarias para poder trabajar e investigar con total eficacia y seguridad.

Si se produjera una pandemia por un patógeno de nivel de bioseguridad 4 (el SARS-CoV-2 es de nivel 3), España no podría realizar la mayor parte de los estudios que se han hecho en la pandemia COVID-19, y no podría aportar ni desarrollar el potencial científico-técnico que tienen sus investigadores, expertos y facultativos.

Como se indicaba anteriormente, hasta la aparición de los brotes de EVE, los expertos opinaban que los laboratorios NBS-4 disponibles en la Unión Europea podían trabajar en red en caso de necesidad, con un reparto de las funciones de referencia y colaborando con los estados que no disponen de laboratorios NBS-4. Esta estrategia era la recomendada por el European Center for Disease Control and Prevention (ECDC) de la Comisión Europea, así como por expertos, consorcios y redes europeas como la Red Europea para el Diagnostico de Infecciones Víricas Importadas (ENIVD), el consorcio europeo ERINHA (European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents), la red QUANDHIP (Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens), la red EMERGE (Efficient Response to Highly Dangerous and Emerging pathogens at EU Level), y la SHARP JA (Strengthened International Health Regulations and Preparedness in the EU-Joint Action).



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

Actualmente existen 8 instituciones con laboratorios NBS-4 en la Unión Europea (2 en Alemania, 1 en Reino Unido, 1 en Suecia, 1 en Suiza, 1 en Italia, 1 en Francia y 1 en Hungría). Algunos de estos laboratorios no funcionan realmente como una instalación NBS-4, sino como un laboratorio NBS-3, convertibles en un laboratorio de nivel de bioseguridad 4 en caso de necesidad. Los laboratorios NBS-4 europeos son los siguientes:

- Bernhard-Nocht-Institut (BNI), Hamburg, Germany.  
<http://www.bnitm.de>
- Public Health England (PHE), Porton Down, Salisbury, UK.  
<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>
- National Institute for Infectious Diseases (INMI) L. Spallanzani, Rome, Italy.  
[www.inmi.it](http://www.inmi.it)
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Lyon, France.  
<http://www.inserm.fr/>
- National Centre of Epidemiology (NCE), Budapest, Hungary.  
<http://www.oek.hu/oek.web?to=2153&nid=479&pid=1&lang=eng>
- Philipps-Universität Marburg (PUM), Marburg, Germany.  
[http://www.uni-marburg.de/index\\_html-en?set\\_language=en](http://www.uni-marburg.de/index_html-en?set_language=en)
- Folkhälsomyndigheten (FOHM), Solna, Sweden.  
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/>
- Federal Office for Civil Protection (FOCP), Spiez Laboratory, Spiez, Switzerland.  
<http://www.labor-spiez.ch/enindex.htm>

No obstante, la disponibilidad de estos laboratorios para recibir y procesar muestras es limitada, como se demostró con los pacientes con EVE repatriados a España y con el caso secundario en Madrid, en el Hospital Carlos III. Las razones de estas limitaciones son las siguientes:

1. La capacidad de las instalaciones de nivel 4 europeo es pequeña. Generalmente cuentan con un número reducido de laboratorios y con poco personal, por lo que no pueden asumir el procesamiento de un gran número de muestras.
2. El manejo de pacientes con EVE (y con otras infecciones de nivel 4) es complicado y requiere de constantes pruebas diagnósticas para apoyar las decisiones clínicas. Además de las pruebas basadas en la PCR para el diagnóstico y determinación diaria de la carga viral, que pueden realizarse en laboratorios NBS-3, se necesitan otras analíticas como determinaciones serológicas en muestras infecciosas, el cultivo de confirmación y la detección de anticuerpos neutralizantes, que requieren de instalaciones NBS-4.
3. El envío de muestras de categoría A (altamente infecciosas) entre diferentes países europeos es un proceso complejo, lo que retrasa significativamente su procesamiento.

Además, debe considerarse el cambio acaecido con la pandemia por COVID-19. Una pandemia similar por un patógeno respiratorio de NBS 4 (existen virus respiratorios de nivel 4 como el Nipahvirus, además de virus de la gripe mutados que podrían considerarse de nivel 4) haría que existieran países que pueden proteger eficazmente a sus ciudadanos (los que disponen de instalaciones NBS-4) y que los países sin NBS-4 tuvieran una posición desventajosa, en la que los análisis de muestras y proyectos de investigación quedarían paralizados a la espera de que los laboratorios NBS-4 existentes tuvieran hueco en su programación de trabajo.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

## **2.- El CNM como centro de referencia para el control de alertas en enfermedades infecciosas**

El Centro Nacional de Microbiología (CNM) tiene como misión específica el apoyo científico-técnico a la Administración General del Estado, a las Comunidades Autónomas y al Sistema Nacional de Salud (SNS) en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. Una de sus funciones más relevantes es la participación en el control de las alertas asociadas a las enfermedades infecciosas. Estas alertas se caracterizan por estar causadas por microorganismos de alta patogenicidad, que tienen que ser manejados en laboratorios de alta seguridad que, generalmente, sólo se encuentran disponibles en centros de referencia como el CNM. Las alertas de origen infeccioso generan además, una gran alarma social por lo que las técnicas diagnósticas deben hacerse de forma urgente y fiable.

En los últimos años, el CNM ha participado en el control, diagnóstico y gestión de diversas alertas, entre las que destacan varias sospechas anuales de fiebres hemorrágicas virales, la de la gripe A, la gripe aviar, el SARS, el coronavirus árabe, frecuentes alertas por amenazas bioterroristas, el brote de Ébola y, actualmente, la pandemia por COVID-19.

El número de muestras clínicas recibido imputable a las alertas ha sido de más de 1.000/año, y ha superado las 100.000 en el caso del COVID-19. Además, el CNM realiza la tipificación de brotes de infección (brotes hospitalarios, infecciones asociadas a los alimentos etc.), realizando la tipificación de más de 100 brotes cada año. En el caso de los brotes por EVE, la confirmación definitiva por cultivo de los casos positivos y el estudio de los fluidos de los convalecientes, hubo que realizarlos en el laboratorio NBS-4 de Hamburgo. Esto supuso retrasos en decisiones que han afectado al manejo de posibles contactos y de los pacientes.

Para responder adecuadamente a las funciones encomendadas, el CNM cuenta con los siguientes recursos y estructura:

1. Es el laboratorio de referencia reconocido por el Ministerio de Sanidad para varias infecciones como zoonosis, fiebres hemorrágicas y casos de amenazas bioterroristas. El CNM recibe muestras de casos de centros del SNS de todas la CCAA del Estado.
2. Dispone de un laboratorio de alto nivel de contención pero sólo NBS-3, en el que se puede trabajar con parte de los microorganismos causantes de alertas. Sin embargo, en este laboratorio no se pueden realizar parte de los procedimientos necesarios para el diagnóstico de las infecciones por patógenos de nivel 4, como los virus causantes de fiebres hemorrágicas y algunos virus respiratorios, como los Nipahvirus.
3. Dispone de un servicio de recepción de muestras de 24 horas al día, siete días por semana
4. Dispone de un equipo de alertas y de respuesta rápida localizado durante las 24 horas del día, siete días por semana.
5. Dispone de los recursos humanos con el nivel de formación necesario y del equipamiento para actuar como laboratorio de referencia NBS-3.
6. Dispone de recursos y se programan fondos para la compra de suministros y la realización de trabajos técnicos en caso de alertas.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

7. Mantiene programas de formación continuada, en los que el personal es entrenado sobre alertas, trabajo en los laboratorios de alta seguridad y prácticas de bioseguridad y calidad.
8. Mantiene varios programas de investigación para mejorar la calidad de las técnicas diagnósticas que se emplean en caso de alerta y mejorar la respuesta en caso de alerta.
9. Mantiene programas de vigilancia epidemiológica, en lo que se analizan la evolución anual de diversas infecciones en España, que pueden ser susceptibles de alerta, como por ejemplo la tuberculosis multi-resistente, las parálisis flácidas, los virus respiratorios, los causantes de fiebres hemorrágicas, la rabia, etc. Estas actividades mejoran la preparación del CNM para responder eficazmente a una alerta.

### **3.- Necesidad de un laboratorio NBS-4 en el CNM**

Por lo expuesto en los apartados anteriores, el CNM es el laboratorio nacional de referencia en el que se analizan todas las muestras de alertas para la salud pública por enfermedades infecciosas. Esta consideración queda recogida en el Real Decreto 1940/2004, Anexo V, donde se nombra al CNM como Laboratorio Nacional de Referencia para los casos de zoonosis en el hombre y en los animales (rabia, fiebres hemorrágicas como el EVE, etc.), y se señala que debe realizar las técnicas diagnósticas de confirmación y descarte de casos sospechosos de estas infecciones.

Debe indicarse también que siempre que existe una amenaza infecciosa por patógenos NBS-4, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad, establecen protocolos que incluyen su declaración obligatoria de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) alojada en el ISCIII, y que todas las muestras de casos sospechosos se envíen al Laboratorio de Referencia del CNM-ISCIII para su estudio.

Toda la legislación (RD 664/1997 y Orden TES/1180/2020 publicada en el BOE el 10 de diciembre de 2020) y las recomendaciones nacionales e internacionales indican que los patógenos NBS-4 deben trabajarse en niveles máximos de contención. Las mismas recomendaciones indican que en instalaciones NBS-3 sólo pueden procesarse muestras clínicas sospechosas de contener patógenos NBS-4 en su proceso de inactivación. No pueden cultivarse, ni almacenarse, ni realizar otros procedimientos diagnósticos, lo que, como se ha expuesto más arriba, retrasa el acceso a resultados microbiológicos que acelerarían la toma de decisiones clínicas y de salud pública.

Dado que el CNM sólo dispone de instalaciones NBS-3, el único procedimiento que aplica el CNM sobre la muestra clínica sospechosa de contener virus NBS-4 es su inactivación, para luego hacer pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Por tanto, para realizar el cultivo, la serología y los anticuerpos neutralizantes, las muestras de pacientes con EVE deben remitirse a los laboratorios europeos NBS-4.



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

#### 4.- Instalación de laboratorios de NBS-4 en núcleos urbanos

La construcción de instalaciones NBS-4 en núcleos urbanos puede contar con cierta oposición de los residentes, que suelen aducir que estas instalaciones pueden aumentar los riesgos biológicos y que deben buscarse lugares aislados alternativos para el emplazamiento de estas instalaciones NBS-4.

Ante estos posicionamientos debe indicarse lo siguiente:

1. Las normas españolas e internacionales que tratan sobre las instalaciones de bioseguridad de nivel 4 no recomiendan ni excluyen la ubicación de estas infraestructuras en zonas con una determinada densidad de población. Las evidencias científico técnicas existentes sobre estas infraestructuras están suficientemente contrastadas para cumplir las normas de bioseguridad para las personas que trabajan en ellas y las de su entorno.
2. En los centros de ciudades de países de la UE y de EE.UU., como los de Berlín (Robert Koch Institute), Lyon (INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Hamburgo (Bernard Nocht Institute für Tropenmedizin), Bilthoven-Utrecht (RIVM Spronck Laboratorium / National Institute for Public Health and Environment), Marburg (Philipps Universität Marburg), Budapest (OEK, National Center for Epidemiology), Galveston-Houston (Galveston National Lab) y Atlanta (Centers for Disease Control), existen infraestructuras de nivel 4 de contención biológica desde hace años. Con algunos de estos laboratorios el ISCIII mantiene estrechos contactos a través del grupo de trabajo constituido en septiembre de 2020 para el desarrollo de la nueva infraestructura BSL4.
3. En las siguientes imágenes se muestran edificios y zonas urbanas donde están situados algunos laboratorios NBS-4, a modo de ejemplo:

Instituto Robert Koch, Berlín:





GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

Instituto Bernard Nocht de Medicina Tropical, Hamburgo



Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, EE.UU., en el campus de la Universidad de Emory.



4. El proyecto de esta infraestructura en el campus del ISCIII en Majadahonda es resultado del nivel de madurez profesional y técnica de la organización. Una infraestructura de este tipo es viable en un organismo que dispone de centros nacionales como el CNM, que es referente del diagnóstico e investigación en su campo, así como de plataformas comunes de investigación entre las que destacan las de Veterinaria, Genómica, Microscopía, Bioinformática e Histología, con unas infraestructuras, expertos y equipamiento científico de primer orden.
5. La construcción de un laboratorio NBS-4 en un lugar aislado haría necesario el emplazamiento previo de otras muchas infraestructuras, ya que estos laboratorios de máxima contención, son instalaciones que completan las necesidades y equipamientos de los institutos de investigación y de salud pública, no estructuras aisladas con funcionamiento independiente.
6. El campus del ISCIII en Majadahonda ya cuenta con instalaciones de biocontención de nivel 3 que se encuentra clasificada como infraestructura crítica y que desde su entrada en funcionamiento no ha provocado incidente alguno que afecte a la seguridad de su entorno.



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

7. Por último, la nueva infraestructura está programada para cumplir con los estándares internacionales en la construcción, equipamiento y funcionamiento de este tipo de infraestructuras científicas, contando con equipos técnicos con experiencia en la construcción y gestión de instalaciones de nivel 4 de biocontención. Antes de la redacción del proyecto se dispondrá de un estudio de evaluación de riesgos, así como un estudio de impacto ambiental.
8. La puesta en funcionamiento de esta infraestructura está programada para 2025, una vez superados todos los requisitos exigidos a nivel nacional e internacional, lo que implicará una formación especializada por parte de diversos profesionales que se realizará en infraestructuras europeas que forman parte de la red de ERINHA.
9. La nueva infraestructura se ha programado contando con el conocimiento científico especializado en esta materia y la colaboración de los mayores expertos a nivel internacional con el objeto de disponer de un recurso seguro y necesario para el conjunto de la comunidad científica. No será un recurso local, ni regional, sino nacional e internacional.

#### **5-. Resumen de la justificación razonada de la necesidad de un laboratorio NBS-4 en el CNM del ISCIII**

1. La situación actual de las amenazas asociadas a enfermedades infecciosas ha modificado las necesidades para el diagnóstico microbiológico de estos casos en España.
2. Se necesita aumentar la capacidad diagnóstica del CNM, para lo que es necesario disponer de instalaciones NBS-4 y, de esta forma, responder adecuadamente a las funciones que tiene encomendadas sobre el control de las enfermedades infecciosas.
3. El SNS necesita un acceso rápido y organizado a instalaciones NBS-4. El tiempo necesario para la confirmación por cultivo de casos y para el manejo del paciente convaleciente aumenta en varios días, si se tienen que remitir muestras a laboratorios de otro país europeo, con la consiguiente prolongación del aislamiento preventivo de los enfermos y de la alarma social, así como el perjuicio para los enfermos y el personal sanitario, al no disponer de los resultados microbiológicos hasta varios días después.
4. España se encuentra situada en la frontera de Europa con el continente africano, y recibe cada año decenas de miles de viajeros e inmigrantes africanos, originarios de países donde las fiebres hemorrágicas son endémicas, por lo que es muy probable que puedan llegar enfermos con estas infecciones a nuestro país. La disponibilidad de laboratorios NBS-4 en España debería considerarse una prioridad en este momento.
5. España mantiene una media de más de 20.000 cooperantes y misioneros (muchos de ellos como personal sanitario) en países donde existen enfermedades infecciosas causadas por patógenos de nivel 4.
6. La actual pandemia por COVID-19 ha modificado nuestra perspectiva sobre las amenazas infecciosas. Es obligado que España cuente con las instalaciones técnicas más avanzadas y profesionales con la máxima capacitación disponible, para poder combatir esta amenaza en las mismas condiciones que los países más avanzados de la UE.
7. La construcción de un laboratorio NBS-4 en el CNM reforzaría la posición de la institución como laboratorio nacional de referencia, así como su papel en el control de las enfermedades infecciosas.

8. La disponibilidad de un laboratorio NBS-4 proporcionaría al ISCIII la oportunidad de incorporarse a la red de laboratorios NBS-4 de la UE.
9. Además de todo lo anterior, se mejoraría las capacidades de investigación y desarrollo dentro del ISCIII, lo que le daría un valor añadido como OPI. Actualmente, toda la investigación con patógenos de nivel 4 tiene que subcontratarse o, simplemente, no puede realizarse, con la consiguiente pérdida de posibilidades de financiación, al no poder concurrir a convocatorias para laboratorios NBS-4.
10. La construcción de un laboratorio NBS-4 revertiría esta situación, ya que podrían realizarse proyectos de investigación hasta ahora impensables orientados, por ejemplo, a la obtención de antígenos para obtener nuevas técnicas diagnósticas moleculares y serológicas, a la realización de cultivos y testado de nuevos tratamientos, investigación en vacunas y respuesta inmune en células humanas, estudios para conocer la eficacia como tratamiento de sueros de personas convalecientes y vigilancia de patógenos de nivel 4 que han aparecido en nuestro país, como el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, detectado en garrapatas en toda la mitad sur de España o el virus Lloviu, un nuevo filovirus detectado en murciélagos en Asturias.
11. Así mismo, el CNM podrá ofrecer las nuevas instalaciones a grupos de investigación españoles. Muchos grupos de otras OPIs, universidades y hospitales podrían solicitar proyectos sobre patógenos de nivel 4, incrementando la consecución de fondos de nuestro sistema nacional de investigación. Además, el uso compartido proporcionaría fondos adicionales al ISCIII mediante facturación de servicios o por convenios, fondos que disminuirían el coste total de mantenimiento de las instalaciones.
12. Esta estrategia podría ampliarse a países de nuestro entorno sin instalaciones NBS-4 y a otros con los que existen acuerdos de colaboración como estados latinoamericanos y países del norte de África y África Ecuatorial.
13. Las instalaciones NBS-4 mejorarían la oferta docente del ISCIII. Los profesionales del Instituto recibirían formación en procedimientos NBS-4, para posteriormente ofrecerla a profesionales de todo nuestro sistema y a otros países. Este programa formativo contribuiría a colocar al ISCIII entre los centros de referencia europeos en bioseguridad.
14. Por último, el incremento de la capacidad del CNM mejoraría nuestra preparación en caso de alertas e incrementaría la eficacia de la respuesta del SNS español. No debe olvidarse que ante la aparición de un brote en la comunidad de etiología desconocida con alta mortalidad que amenace a la población, la disponibilidad de unas instalaciones con el nivel máximo de contención (NBS-4) permitiría actuar con la máxima seguridad y rapidez, y con el mínimo riesgo para los trabajadores, sin depender de la disponibilidad de las instalaciones de otros países en un asunto de tanta relevancia social y considerado estratégico por los expertos en salud pública.