

EL VALOR DEL CONOCIMIENTO PARA ENFRENTAR LA PANDEMIA

Beatriz González López-Valcárcel (Dir.)

Fundación
BBVA



**EL VALOR DEL CONOCIMIENTO PARA ENFRENTAR
LA PANDEMIA**

El valor del conocimiento para enfrentar la pandemia

Dirigido por
Beatriz González López-Valcárcel

Enrique Castellón Leal

Patricia Barber Pérez

Salvador Peiró Moreno

Jaime Pinilla Domínguez

Laura Vallejo Torres

Irene Zaera Cuadrado

Fundación
BBVA

La decisión de la Fundación BBVA de publicar el presente libro no implica responsabilidad alguna sobre su contenido ni sobre la inclusión, dentro de esta obra, de documentos o información complementaria facilitada por los autores.

No se permite la reproducción total o parcial de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión por cualquier forma o medio, sea electrónico, mecánico, reprográfico, fotoquímico, óptico, de grabación u otro sin permiso previo y por escrito del titular del *copyright*.

DATOS INTERNACIONALES DE CATALOGACIÓN

El valor del conocimiento para enfrentar la pandemia / Enrique Castellón Leal ... [et al.]; dirigido por Beatriz González López-Valcárcel. – 1.ª ed. – Bilbao: Fundación BBVA, 2024.

400 p. ; 24 cm

ISBN: 978-84-19751-04-1

1. Pandemia de la covid-19. 2. Gestión del conocimiento. 3. Servicio de salud. 4. Investigación y desarrollo. 5. España. I. Castellón Leal, Enrique. II. González López-Valcárcel, Beatriz, dir. III. Fundación BBVA, ed.

616.98:578.834(460)

616.98:005.94(460)

616.98:364.69(460)

Primera edición, diciembre 2024

© los autores, 2024

© Fundación BBVA, 2024

Plaza de San Nicolás, 4. 48005 Bilbao

IMAGEN DE CUBIERTA: © JORDI TEIXIDOR, VEGAP, Madrid, 2024

Sin título 1989

Pintura. Monotipo

76 x 56 cm

ISBN: 978-84-19751-04-1

DEPÓSITO LEGAL: BI 01761-2024

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN: Moonbook, S.L.

COMPOSICIÓN Y MAQUETACIÓN: Moonbook, S.L.

IMPRESIÓN Y ENCUADERNACIÓN: Elecé Industria Gráfica, S.L.

Los libros editados por la Fundación BBVA están elaborados sobre papel con un 100% de fibras recicladas, según las más exigentes normas ambientales europeas.

ÍNDICE

Introducción	13
1. Los problemas sanitarios durante la pandemia. Dónde estábamos en el momento cero y respuesta inmediata	
1.1. Sistema sanitario español. Problemas estructurales antes de la pandemia	21
1.1.1. El gasto sanitario y su financiación	25
1.1.2. Dotaciones tecnológicas y de equipos de tecnología médica	28
1.1.3. Provisión, organización y gestión	29
1.1.4. Cobertura y cartera de servicios	30
1.1.5. Planificación y gestión de recursos humanos	30
1.2. Gobernanza, arquitectura institucional y salud pública	35
1.3. La aparición del SARS-CoV-2: nueva enfermedad, avalancha de necesidades, falta de planes de previsión	36
1.3.1. Nueva enfermedad que se propaga rápidamente. Primeras actuaciones y decisiones regulatorias	36
1.3.2. Suministros en mercados tensionados	39
1.3.3. El gasto sanitario en 2020	44
1.3.4. Medidas de urgencia relativas a los recursos humanos	46
1.3.5. El caso de las residencias	48
1.3.6. Impacto en salud e impacto económico en los primeros meses de pandemia	49
1.4. Conclusiones	52
2. El papel del conocimiento en las soluciones	55
2.1. Investigación biomédica, básica y aplicada	58

2.1.1.	Una aproximación taxonómica a la investigación en salud y a la innovación en salud	58
2.2.	Comprender la pandemia del coronavirus covid-19 a través de los datos	67
2.2.1.	Sistemas de Información Internacionales	67
2.2.2.	Fuentes de información en España	78
2.2.3.	El papel de las publicaciones científicas	91
2.3.	Recursos basados en el conocimiento de los sistemas de salud: salud pública, prevención e intervenciones no farmacológicas	93
2.3.1.	Modelos matemáticos y salud pública	93
2.3.2.	Modelos para establecer los grupos prioritarios en la vacunación.....	102
2.3.3.	Modelos para entender las interacciones que surgen de la movilidad de las personas	106
2.3.4.	Modelos económicos frente a modelos epidemiológicos para informar las políticas frente a la pandemia	109
2.4.	Una experiencia de la que se podría aprender: el Radar-Covid	111
2.5.	Conclusiones	115
3.	La capacidad de generar respuestas nuevas (I+D+i)	117
3.1.	La gobernanza y coordinación de la respuesta científica	119
3.1.1.	Introducción	119
3.1.2.	La <i>covidización</i> de la ciencia	123
3.1.3.	Plataformas de ensayos clínicos adaptativos	127
3.1.4.	La respuesta de las agencias reguladoras	135
3.1.5.	Real Wold Data y Real World Evidence	144
3.2.	Anatomía de la innovación	149
3.2.1.	El fracaso como fuente de conocimiento	150
3.2.2.	Campos de investigación que se superponen	152
3.2.3.	Pfizer y BioNTech: alianza para la transferencia tecnológica	152
3.2.4.	El camino de los vectores virales	153
3.2.5.	Selección natural e innovación	154
3.2.6.	SARS-CoV-2 prueba de concepto y punto de inflexión para el futuro de las vacunas	155

3.2.7.	Otras vacunas, otras enfermedades	157
3.2.8.	La importancia del ecosistema	158
3.3.	Marco conceptual	159
3.4.	Nuevas estructuras en el ecosistema de innovación	162
3.5.	España: recursos para la I+D covid-19	165
3.5.1.	Recursos para la I+D en tratamientos y vacunas frente a covid-19	165
3.5.2.	Continuidad de la inversión en investigación: ensayos clínicos	169
3.5.3.	Investigación española en vacunas y tratamientos ...	170
3.5.4.	Colaboración público-privada	171
3.5.5.	El <i>output</i> de la investigación	171
3.5.6.	Transferencia de Conocimiento y Ecosistema de I+D e Innovación en España	172
3.6.	Conclusión	175
4.	La capacidad de producir y sus determinantes	181
4.1.	Los problemas con la producción de vacunas antes de la pandemia	182
4.1.1.	Complejidad de la fabricación e impacto regulatorio	183
4.1.2.	Barreras de entrada	185
4.1.3.	Nueva geografía de la producción	186
4.1.4.	Retos tecnológicos de la biomanufactura en Europa	187
4.2.	La capacidad de producir vacunas frente a la covid-19	188
4.2.1.	Tecnología de las vacunas: procesos biológicos y procesos químicos	188
4.2.2.	Vacunación global y expansión de la capacidad productiva	189
4.2.3.	Impacto de la producción de vacunas covid-19 sobre otras necesidades	197
4.3.	Financiación, riesgo y colaboración internacional	198
4.4.	De los avances en el conocimiento a la producción de vacunas frente a la covid-19	202
4.4.1.	Capacidad de respuesta y conocimiento adquirido ..	203
4.4.2.	Plataforma mRNA	204
4.4.3.	Plataforma Vector Viral	208
4.4.4.	Vacuna universal y nuevas vacunas	209

4.5.	Conocimiento y agentes terapéuticos	211
4.6.	Conclusión	216
5.	La capacidad de gestionar los servicios sanitarios	219
5.1.	Del nivel macro a la mesogestión y a la gestión clínica	220
5.1.1.	Macrogestión de la pandemia de la covid-19	220
5.1.2.	La mesogestión y la gestión clínica de la pandemia: una aproximación mediante entrevistas en profundidad	223
5.2.	Cambios necesarios en la gestión sanitaria: organización, incentivos y financiación	234
5.2.1.	Los cambios en la gestión sanitaria que permanecen y los que se desvanecen	235
5.2.2.	Los cambios necesarios en la gestión sanitaria	238
5.3.	Inversión en equipamiento médico, medicamentos y digitalización	243
5.3.1.	Análisis de contratos en equipamiento médico, productos sanitarios, medicamentos y digitalización-metodología	246
5.3.2.	Análisis de los contratos en equipamiento médico, productos sanitarios, medicamentos y digitalización-resultados	250
5.4.	Recursos humanos	259
5.5.	Decisiones de incorporación de tecnologías y coste-efectividad	264
5.5.1.	Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias en Europa	265
5.5.2.	Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias en España	267
5.5.3.	Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias antes y durante la pandemia: el caso de las vacunas	270
5.5.4.	Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias tras la pandemia de la covid-19	273
5.6.	Ciencia y política. El papel de los expertos	275
5.6.1.	¿Quiénes son los expertos? ¿Cómo vivieron su participación en comités gubernamentales?	278
5.6.2.	Controversias y posibles aprendizajes	282

5.7. Conclusiones	284
6. Conclusiones y recomendaciones	
6.1. Situación de partida	289
6.2. Covid-19: necesidades nuevas y urgentes	290
6.3. Covid, ciencia y datos	292
6.4. Gobernanza y coordinación de la respuesta científica	297
6.5. <i>Covidización</i> de la ciencia	298
6.6. La gran innovación de la investigación clínica: los ensayos clínicos adaptativos	299
6.7. Innovaciones en regulación: la respuesta de las agencias reguladoras	302
6.8. Datos de la vida real y su papel en la pandemia	304
6.9. Anatomía de la innovación: del VIH/SIDA y la oncología a las vacunas covid	305
6.10. La importancia del ecosistema de innovación	307
6.11. La colaboración público-privada es una de las claves del éxito	308
6.12. El papel secundario de España	309
6.13. La capacidad de producir vacunas. Los problemas de producción antes de la pandemia	312
6.14. La capacidad de producir vacunas frente a la covid-19. Cuántas, dónde y cuáles	313
6.15. Financiación, riesgo y colaboración internacional	317
6.16. Avances en los tratamientos	318
6.17. La capacidad de gestionar los servicios sanitarios: de la macro a la micro	319
6.18. La inversión en equipamiento médico, medicamentos y digitalización durante la pandemia	327
6.19. Recursos humanos	329
6.20. Cambios necesarios en la gestión sanitaria: organización, incentivos, recursos humanos y financiación	330
 Apéndice	 335
 Bibliografía	 339
 Índice de gráficos, imágenes y esquemas	 381

Índice de cuadros	384
Índice alfabético	385
Nota sobre los autores	397

Introducción

LA pandemia de la covid-19 se ha impuesto como reto global en los sistemas de salud de los países y es una experiencia única de aprendizaje para la humanidad. Los países desarrollados descubrieron repentina e inesperadamente su vulnerabilidad en materia de salud. Se ha producido un sustancial aumento de la mortalidad —en especial entre los mayores—, el colapso de muchos servicios de salud y se han puesto en evidencia las carencias sanitarias de las instituciones de servicios residenciales para ancianos. En paralelo, para controlar los efectos de la pandemia sobre la salud y evitar el colapso de la sanidad, han tenido que adoptarse numerosas medidas con consecuencias severas sobre la actividad económica, la vida familiar y las relaciones sociales, que impusieron un alto coste en términos de bienestar social, desigualmente repartido entre y dentro de los países.

En estos años de pandemia, el conocimiento humano ha avanzado a un ritmo trepidante gracias a la concentración del esfuerzo, el talento y el dinero en unos objetivos prioritarios en torno a varias líneas muy orientadas a la acción: el desarrollo de vacunas, de fármacos y de tratamientos no farmacológicos, de los test diagnósticos rápidos y efectivos, así como de respuestas a los problemas generados por el aumento del estrés, como las enfermedades mentales y el consumo de sustancias.

Durante la pandemia se ha puesto de manifiesto la importancia crucial del conocimiento básico y aplicado para ofrecer respuestas eficaces a muchos de los graves problemas sobrevenidos, no solo para desarrollar vacunas y tratamientos farmacológicos eficaces, sino también para diseñar e implementar intervenciones no farmacológicas de control de la epidemia y para mejorar la capacidad de gestión de los sistemas de salud por parte de los países. Hemos

apreciado el valor de la calidad y potencia de los sistemas de I+D, la capacidad tecnológica y de innovación de la industria en general y de las empresas farmacéuticas en particular, así como de su capacidad de fabricación de tratamientos y vacunas. También hemos apreciado la importancia de la capacidad de adaptación de las empresas fabricantes de productos sanitarios a las necesidades en muy distintos ámbitos, desde equipos de protección individual hasta respiradores. Por otra parte, los países han descubierto que las dotaciones de recursos humanos, materiales y tecnológicos de los sistemas de salud, y la calidad de sus organizaciones, están resultando claves para aprovechar los recursos disponibles y para dar respuesta a los problemas.

Una parte esencial de aquel conocimiento es el que concierne al impacto, sobre la salud y sobre la economía, de las medidas para controlar la incidencia de la covid-19 y evitar el colapso de los recursos asistenciales. Durante la pandemia se ha avanzado muy significativamente en la modelización de las intervenciones públicas no farmacológicas y su impacto, y en la generación y uso compartido a nivel global de grandes bases de datos epidemiológicos. También se han producido grandes disrupciones organizativas y de gobierno, cambios regulatorios importantísimos y nuevas formas de afrontar los problemas comunes, por ejemplo, con los contratos de compra anticipada de vacunas o con una nueva perspectiva de colaboración público-privada.

Pero el aprovechamiento de los conocimientos disponibles no es instantáneo, al menos por tres tipos de razones: 1) porque la validación de los conocimientos para su aplicación lleva tiempo y está sujeta a un marco regulatorio estricto, en particular en biomedicina, para evitar males mayores y problemas de seguridad. Veremos cómo ha cambiado ese marco y la tecnología de los ensayos clínicos durante la pandemia; 2) porque el acceso a los remedios requiere recursos y capacidad productiva. Convertir el conocimiento básico en aplicado exige desarrollos tecnológicos, capacidad industrial y logística, conocimiento y muchos recursos económicos y competencias. No todas las empresas son capaces de aportarlos, únicamente aquellas que los poseen o tienen la capacidad innovadora suficiente para adquirir las destrezas de fabricación o distribución necesarias; 3) porque los recursos y la organización de los

sistemas de salud importan. Son elementos esenciales en la traslación del conocimiento a la acción. El resultado final llega después de que los tratamientos y vacunas estén disponibles, pero identificar las soluciones, aprovisionarse y utilizarlas eficientemente depende de los recursos humanos, financieros, materiales, tecnológicos y organizativos de los sistemas de salud pública y asistenciales. Además, las interacciones entre ciencia y política y el papel de la comunicación median en la velocidad y eficacia de la traslación de nuevos conocimientos a la práctica.

El objetivo de esta monografía es analizar el valor del conocimiento en relación con la capacidad de respuesta a la pandemia de la covid-19 con perspectiva global, pero con especial foco en España. A lo largo de la monografía se analizan tanto las aportaciones del conocimiento básico (los descubrimientos de la biomedicina) como aplicado (su uso para la producción de tratamientos y vacunas), en el contexto organizativo, dotacional e institucional del sistema de salud y del ecosistema de innovación.

El proyecto busca mostrar, tomando el caso de la covid-19 como referencia, de qué manera las distintas clases de conocimiento se han de combinar para lograr unos buenos resultados, y analizar la situación de España desde una perspectiva internacional comparada. Es un proyecto multidisciplinar, por su enfoque, contenidos y referencias utilizadas. La multidisciplinariedad es necesaria para tratar los distintos planos contemplados y combinar metodologías cuantitativas y cualitativas. También el equipo de investigación cubre y traspasa distintas disciplinas interconectadas.

En la monografía se valoran las capacidades y debilidades españolas en materias como la I+D+i y la industria biomédica y la preparación de los recursos humanos del Sistema Nacional de Salud y sus capacidades directivas, organizativas y de gestión. Sin embargo, no es ni debe considerarse un proyecto de evaluación. Se ha terminado antes de que el informe encargado por el Consejo Interterritorial del SNS estuviera finalizado y se hubiera difundido.

La monografía está estructurada en seis capítulos, que siguen a esta introducción. En el primero, se presenta la situación de partida en España en cuanto al sistema sanitario y la salud pública: dónde estábamos en el momento cero y cuál fue la respuesta

inmediata. Este marco es imprescindible para conocer las limitaciones de base y para entender algunos acontecimientos y problemas sobrevenidos en los primeros meses de la pandemia. Empieza el capítulo describiendo y categorizando los problemas estructurales del sistema sanitario español y la lista de reformas pendientes, en cuanto a financiación de la sanidad y gasto sanitario, dotaciones tecnológicas y de equipos de tecnología médica, provisión, organización y gestión, cobertura y cartera de servicios y planificación y recursos humanos. Se presta atención a la gobernanza y arquitectura institucional relacionada con la sanidad y la salud pública. Una vez definida la situación de partida, y con el marco de referencia institucional y organizativo presentados, se revisan las primeras reacciones, las actuaciones y los problemas experimentados por la avalancha de necesidades y la falta de preparación, con especial referencia a elementos clave como las compras de suministros, la gestión de los recursos humanos y la situación de las residencias. En el primer capítulo se presentan también los resultados de salud y el impacto económico en los primeros meses de la crisis.

El capítulo 2 se titula «El papel del conocimiento en las soluciones». Comienza por la distinción entre investigación biomédica básica y aplicada, destacando el importante papel de la innovación, tecnológica y organizativa, que no siempre significa hacer cosas nuevas. Se revisan los sistemas de información y las bases de datos disponibles, internacionales y para España, y se constata el paso de gigante dado durante la pandemia, pero también los efectos secundarios nocivos de la eclosión repentina de publicaciones antes de haber sido suficientemente validadas. Esos datos alimentan modelos que deberían ser útiles para predecir y para intervenir en múltiples áreas, desde imponer restricciones a la libertad individual y a la movilidad hasta establecer los grupos prioritarios de vacunación. Hay divergencias entre modelos, tanto en su metodología y datos empleados como en sus resultados y recomendaciones, además de una dosis considerable de incertidumbre. El capítulo, que tiene algunos ingredientes técnicos cuando se adentra en los detalles de la modelización matemática pero lo podrá entender un lector no experto en la materia, termina con el caso específico del Radar-Covid, a modo de experiencia de la que aprender.

En el capítulo 3 se analiza el papel de la I+D+i para generar respuestas nuevas, con perspectiva global y española. A lo largo del capítulo se ponen en evidencia los profundos cambios globales, algunos irreversibles, en la gobernanza y regulación de la investigación biomédica y las consecuencias positivas, pero también negativas, de la *covidización* de la ciencia. Se describen los disruptivos cambios en la metodología de los ensayos clínicos, con la aparición de los ensayos adaptativos, y el nuevo papel de las agencias reguladoras para adaptarse a las necesidades sobrevenidas, la relevancia de los datos en la vida real y su potencial en estudios observacionales, y cómo un ingrediente importante del éxito y del fracaso de las políticas de salud son la transparencia y las estrategias de comunicación. A lo largo del capítulo 3 también se ofrece una perspectiva dinámica de la innovación. Solo de esta forma se pueden entender los avances en el conocimiento sobre vacunas y tratamientos contra la covid-19. El fracaso es una fuente valiosísima de conocimiento, y los avances en vacunas covid de 2020-2022 se sustentan, y darán entrada, a desarrollos previos y futuros. Se toma como caso de análisis el éxito de las grandes plataformas de vacunas de mRNA, Pfizer y BioNTech, que se explica por la conjunción de diversos factores y por el ecosistema de innovación en el que se han desarrollado. El último apartado del capítulo 3 se dedica a España, cuantificando los recursos destinados a investigación covid y su financiación, a la vez que destaca la colaboración público-privada y describe la escasa relevancia en transferencia de conocimiento a la vida real, a pesar de los logros académicos y en los *rankings* de publicaciones biomédicas. Las limitaciones en el ecosistema de I+D e Innovación en España está entre los factores explicativos de esa falta de relevancia.

El capítulo 4 se dedica a la capacidad de producir vacunas y tratamientos, y sus determinantes. De nuevo, se analiza con perspectiva global y española. Se parte de los problemas de producción de vacunas antes de la pandemia, debidos a la complejidad de la fabricación y del marco regulatorio y a la existencia de barreras de entrada, que terminaron dibujando una nueva geografía de la producción e importantes retos tecnológicos de la biomanufactura en Europa. A continuación, se abordan las posibilidades y limitaciones de la capacidad de producir vacunas frente a covid-19 y su

expansión a nivel global, y se repasan los rasgos principales de las nuevas vacunas frente a las más tradicionales. Las innovaciones en financiación y distribución de riesgos y el papel de los gobiernos de países desarrollados en ese proceso se analizan en este capítulo, así como las nuevas formas de colaboración público-privada y el papel de la colaboración internacional. El capítulo termina con un apartado sobre la traslación práctica de los nuevos conocimientos a la producción de vacunas, y las perspectivas de futuro para los próximos años en ese campo.

El capítulo 5 enlaza con el primero. Si en este se dibujó el panorama en la sanidad en España en el momento cero y se analizaron las primeras reacciones y sus consecuencias, en el capítulo 5 se vuelve a España para valorar la capacidad de gestionar los servicios sanitarios y los cambios, reversibles e irreversibles, positivos y negativos, experimentados durante los años 2020 a 2022. Esos cambios se analizan con perspectiva macro, meso y de microgestión clínica. Para ello, se ha recurrido al análisis de datos, con fuentes primarias, y a un panel de expertos del sector, que asumieron un papel relevante durante la pandemia, con entrevistas en profundidad estructuradas en torno a un guion. A lo largo del capítulo se valoran esas experiencias que conciernen a cambios organizativos y de gestión, a la capacitación y rol de los recursos humanos, a las inversiones tecnológicas y las decisiones de incorporación de tecnologías, basadas o no en el coste-efectividad, así como otras claves para entender hacia donde vamos. Además, se analizan los encuentros y desencuentros entre expertos y decisores, las conexiones entre ciencia y política, y el papel de la comunicación a la población. De este análisis surgen importantes lecciones para el futuro.

Por último, el capítulo final ofrece una síntesis y aporta conclusiones y recomendaciones.

Este libro está formado por capítulos y epígrafes relativamente autónomos, que se pueden leer en cualquier orden. Sugerimos al lector la posibilidad de empezar por el último capítulo, de conclusiones y resumen, y que luego seleccione las partes en las que le gustaría profundizar, pasando entonces a leer los capítulos o epígrafes correspondientes.

En conjunto, la monografía que se presenta rellena un vacío en el superabundante conjunto de publicaciones sobre la covid-19,

pues mediante un enfoque multidisciplinar y la combinación de métodos cuantitativos y cualitativos, aporta un panorama completo, global y para España del papel del conocimiento y su traslación a la práctica a lo largo de la pandemia, así como su proyección hacia el futuro.

1. Los problemas sanitarios durante la pandemia. Dónde estábamos en el momento cero y respuesta inmediata

COMENZAMOS esta monografía abordando en un contexto internacional los impactos, efectos y primeras reacciones tras la aparición del SARS-CoV-2. Pero antes analizamos el marco institucional y los retos pendientes del Sistema Nacional de Salud (SNS) en el momento en que repentinamente surgió una pandemia que ha vuelto a poner en primer plano los problemas de fondo del sistema sanitario español. «El sistema de salud español ha estado ofreciendo buenos resultados a pesar del nivel relativamente bajo de inversiones. Sin embargo, el estallido de la pandemia por la covid-19 ha ejercido una presión sin precedentes sobre el sistema y ha revelado su vulnerabilidad a las crisis» (Comisión Europea 2020a). Además de las reconocidas transformaciones pendientes, con la nueva crisis de 2020, entran en la agenda otras nuevas que hacen aún más imperiosa la necesidad de acometer reformas estructurales en el Sistema Nacional de Salud.

1.1. Sistema sanitario español. Problemas estructurales antes de la pandemia

La complejidad de un sistema como el sanitario en el que interactúan gran cantidad de agentes con intereses propios y en ocasiones encontrados (Freire 2014; Deusto Business School 2015) ha trazado un escenario tortuoso en el proceso de abordar los cambios estructurales, organizativos y de gestión a los que debe enfrentarse el Sistema Nacional de Salud para superar desafíos actuales

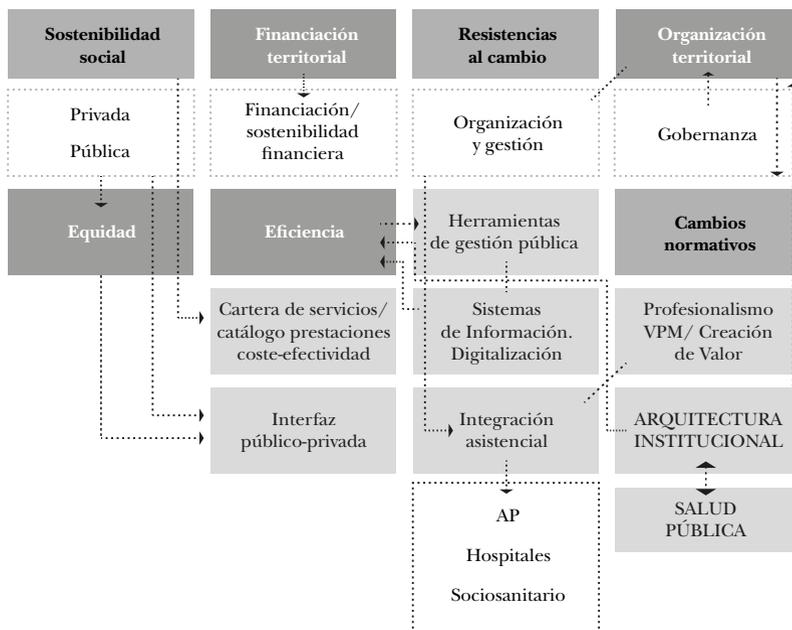
y futuros. Entre ellos se encuentran el envejecimiento de la población, incremento de la cronicidad y discapacidad, el coste de incorporación de nuevas terapias, la transformación digital, etc. (Vega *et al.* 2020; Braithwaite 2018; Deusto Business School 2015; Freire 2014). Todos esos elementos confluyen en la percepción generalizada de una amenaza a la sostenibilidad financiera del sistema, entendida como la capacidad de acumular recursos suficientes para afrontar esos retos tecnológicos y demográficos.

Los retos que afronta el SNS español no son nuevos, pero en España desde hace décadas no se han acometido reformas estructurales de calado (Vega *et al.* 2020; Vargas, Pomés & Riesgo Consultores 2019; Enola *et al.* 2020; Peiró y Barrubés 2012). Las propuestas de reformas que se han venido presentando desde diversos ámbitos afectan a múltiples aspectos de la fisonomía del SNS y coinciden más en el diagnóstico que en el tratamiento. Como ejes principales muchos de los informes consideran la financiación y cobertura pública, la organización de la asistencia sanitaria, las políticas de salud y el buen gobierno de la sanidad (Asociación de Economía de la Salud, AES 2013; Freire 2014).

En las últimas décadas diversas organizaciones han promovido y publicado informes de diagnóstico de los problemas y retos del SNS con propuestas para abordarlos. En tiempos de restricciones sobre el gasto, el foco de los informes, o al menos su punto de partida, solía ser la sostenibilidad (financiera) del sistema (McKinsey&Company 2009; PwC 2011; FADSP 2011; FSS-CCOO 2011) y la necesidad de «hacer más con menos». Algunos informes han abordado el panorama completo de problemas de financiación, organización, gestión y gobierno del sistema de salud. Una referencia relevante es el informe de la AES 2013.

El esquema 1.1 sintetiza los elementos del debate. Los dos grandes principios del sistema (eficiencia y equidad) y los tres grandes bloques (financiación, organización y gestión, gobernanza) se vinculan a grandes retos territoriales (financiación y organización), instrumentales (herramientas de gestión pública, sistemas de información), organizativos (integración asistencial) y de gobierno (arquitectura institucional, papel de la salud pública). La interfaz entre las redes pública y privada y los criterios de asignación de los recursos colectivos (cartera de prestaciones y sus condiciones

ESQUEMA 1.1: Esquema simplificado de los elementos del debate sobre retos del SNS



Fuente: Elaboración propia.

de financiación), el riesgo para la sostenibilidad social, las resistencias al cambio y los necesarios cambios normativos se señalan en el esquema como elementos sustanciales en el debate.

El sistema sanitario tiene un elemento básico en la financiación, pero su sostenibilidad va mucho más allá de un mero incremento sostenido de los recursos. «Los problemas de financiación pueden ser la manifestación de problemas más profundos que afectan a la racionalidad, la solidaridad y la gobernabilidad, más que a la necesidad de recursos económicos que sin lugar a dudas, el sistema requiere» (Sevilla 2005; Oteo y Repullo 2005). La necesidad de acometer reformas en la organización y gestión del SNS se ha revelado con especial crudeza en los momentos de crisis económicas o sanitarias y afectan al gobierno, a la gestión, y al funcionamiento organizativo a niveles macro, meso y micro (Bernal *et al.* 2012). Se han identificado márgenes de mejora de la eficiencia del sistema: «hay un margen de maniobra muy amplio para introducir

cambios sin modificar los elementos esenciales que hacen reconocible al sistema sanitario público español» (AES 2013). Sin embargo, se coincide más en el diagnóstico que en la identificación de las acciones necesarias para llevar a la práctica las soluciones identificadas (Ortún, González López-Valcárcel y Barber 2008).

El sistema sanitario español se enfrenta, en mayor o menor medida, a los obstáculos que según Braithwaite (2018) impiden que se incorporen reformas estructurales: muchas de las soluciones propuestas van de arriba abajo; los grupos de poder y los profesionales clínicos no apoyan o se resisten a los cambios apalancando el *statu quo*; al nivel de burocracia desmedido, «un procedimentalismo burocrático y un dirigismo paternalista injustificado por sus resultados» (Meneu y Ortún 2011), se incorporan nuevas políticas y procedimientos sin que se hayan evaluado suficientemente. Los elementos culturales arraigados apenas se abordan con esfuerzos superficiales porque «en las reformas de los sistemas sanitarios, la inercia se impone a la acción y a la aceleración que precisan los cambios» (Coiera 2011).

Las dificultades generadas por la crisis económica de 2008 podrían haber sido un revulsivo para efectuar los cambios largamente esperados: abordar la deuda, mejorar la financiación, revisar el catálogo de prestaciones, transformar la gobernanza del sistema y dotar a las instituciones de una autonomía de gestión real (Peiró y Barrubés 2012). Pero no fue así, las medidas de austeridad impuestas por los planes de estabilidad en la crisis de 2008¹ determinaron en gran medida el sentido y el alcance de las reformas realizadas en el SNS (Bernal *et al.* 2018), cuyo propósito era reducir el gasto sanitario público (GSP) más que promover reformas en profundidad. La regulación del derecho a la asistencia sanitaria, las restricciones en la cartera de prestaciones o la creación de mecanismos de copago fueron algunas de las medidas incorporadas en ese período, en particular mediante el RDL16/2012.

En el último Barómetro Sanitario de 2019 (Centro de Investigaciones Sociológicas, CIS 2019), el 33,40% de los ciudadanos

¹ Ley orgánica 2/2012 de Estabilidad Presupuestaria y Sostenibilidad Financiera. RDL 16/2012 de medidas para garantizar la Sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

declaró que la Sanidad es su área de mayor interés. Es el mayor porcentaje desde que se inició este estudio de opinión en 2000.

1.1.1. El gasto sanitario y su financiación

En 2019, el gasto sanitario en España representaba el 9,1% del producto interior bruto (PIB), por encima de la media simple de Europa de los Veintisiete (EU-27) (8,3%), pero por debajo de su media ponderada (9,9%) (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [OCDE] y Organización Mundial de la Salud [OMS] 2021). En euros ajustados por paridad de poder adquisitivo, el gasto sanitario per cápita en España fue de 2488 euros, un 30% por debajo de la media de la UE-27.

El porcentaje de gasto sanitario público en España ese mismo año 2019 era inferior en nueve puntos porcentuales (pp) al conjunto de la Unión Europea (UE) (70,6% vs. 79,7%) y en torno a 15 puntos por debajo de Países Bajos, Alemania, Suecia o Noruega.

El gasto sanitario público es procíclico. Durante la crisis económica iniciada en 2008, que se trasladó a los presupuestos sanitarios en 2010, se contrajo (entre 2010 y 2013 cayó un 11,2%, 8500 millones de euros). En 2013 alcanzó el mínimo y desde entonces ha ido aumentando a tasas crecientes hasta 2019 (gráfico 1.1). Entre 2014 y 2019, el gasto sanitario público aumentó un 22,7% (15.116 millones de euros corrientes) (Ministerio de Sanidad 2022a).

El sector sanitario público en España no se mantuvo incólume a las restricciones presupuestarias tras la crisis económica de 2008. En 2019, el gasto sanitario público no había recuperado todavía la participación en el PIB previa a la crisis (6,1% en 2009; 6,9% en 2020) (Rodríguez 2022). Tras un período 2012-2014 de fuertes restricciones presupuestarias, en 2018 el gasto público consolidado del sector (71.090 millones de euros) era en euros corrientes prácticamente el mismo que en 2009, diez años antes.

Por su parte, el gasto sanitario privado recuperó participación en el gasto total durante la fase de crisis (en 2009 representaba el 24,9% del gasto total, en 2014 había subido al 29,7% y prácticamente se ha mantenido desde entonces). En euros corrientes, el balance de la última década precovid es el siguiente: desde 2009 hasta 2019, el gasto sanitario público aumentó un 8%, el gasto privado lo hizo en un 38%. En España en 2019 el 7,6% del gasto

GRÁFICO 1.1: Aportación al gasto sanitario público total consolidado. 2002-2019



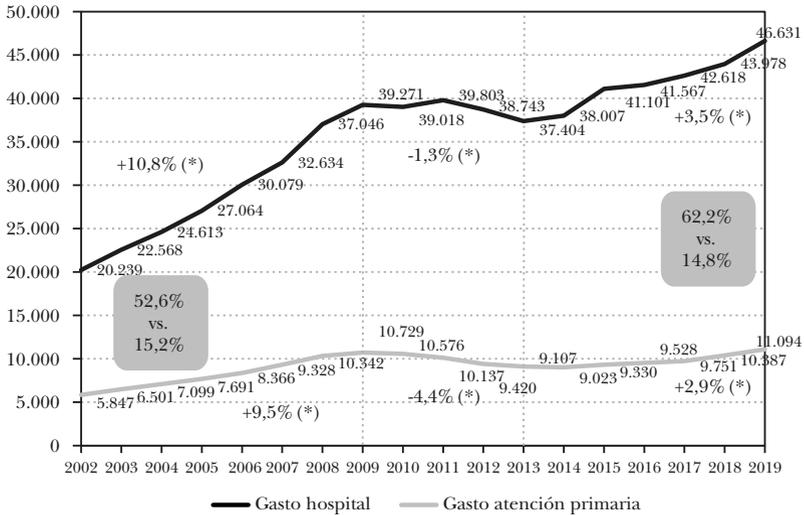
Nota: Porcentaje interanual medio de incremento del gasto sanitario público en el periodo.

Fuente: Ministerio de Sanidad (2022a).

sanitario total era en primas de seguros médicos financiadas privatamente (4,9% en UE-27), y el 21,8% (UE-27, 15,4%) del gasto es de bolsillo. Con todo, el grado de necesidades no cubiertas es limitado (Urbanos *et al.* 2021).

La dimensión territorial del gasto sanitario público es relevante, pues la gestión sanitaria está descentralizada en las comunidades autónomas (CC. AA). Las CC. AA. gastaron el 93% del gasto sanitario público en 2019 (Ministerio de Sanidad 2022b). Pendiente el cambio en la financiación autonómica y siendo la financiación sanitaria no finalista, hasta 2019 las diferencias entre CC. AA. en gasto sanitario público per cápita se han ido agrandando. En 2019, según la estadística de gasto sanitario público del Ministerio de Sanidad (2022b, anexo I.2. Datos provisionales), la comunidad con mayor gasto, el País Vasco, excedía en un 48% a la de menor gasto, Andalucía (1873 y 1262 euros per cápita respectivamente). En 2002, año de la extensión de competencias sanitarias a todo el territorio, la comunidad que más gastaba excedía en un 31% el gasto de la que menos (Comunidad Foral de Navarra y Comunidad de Madrid respectivamente).

GRÁFICO 1.2: Tendencias del gasto sanitario público en hospitales y en atención primaria (AP). 2002-2019



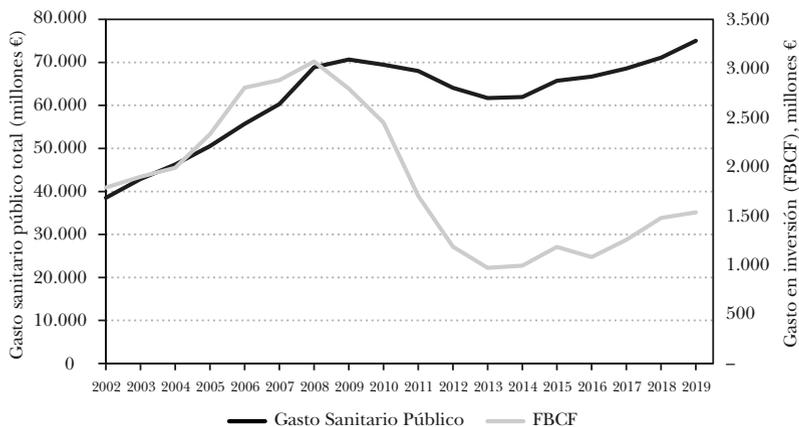
Nota: (*) Incremento anual medio

Fuente: Ministerio de Sanidad (2022b).

Además de las fuentes de financiación pública/privada del gasto y de la dimensión territorial, la distribución del gasto público entre niveles asistenciales marcaba una acusada tendencia hacia el mayor peso a hospitales frente a la atención primaria (gráfico 1.2). Dentro del gasto hospitalario, el de medicamentos ha sido en la última década precovid uno de los mayores propulsores del gasto público. Entre 2014 y 2019, el gasto en farmacia hospitalaria creció un 44,3%, el gasto en recetas, un 13,5%. El gasto en salud pública (801,9 millones de euros en 2019, datos provisionales) apenas representaba el 1,1% del gasto sanitario público en 2019, el mismo porcentaje que en 2002.

En la distribución del gasto sanitario público por capítulos, destacan el aumento de participación de los gastos de personal (33,8% en 2002, 43,9% en 2019) y la caída de las inversiones reales. En el gráfico 1.3 se comparan la evolución del GSP y del gasto en inversión desde el año de las transferencias sanitarias. En 2019, la inversión pública total del sector (1530 millones de euros) era casi la mitad de la de 2008 (3072 millones de euros).

GRÁFICO 1.3: Gasto sanitario público total y gasto en inversión (Cap. VI, FBCF). 2022-2019



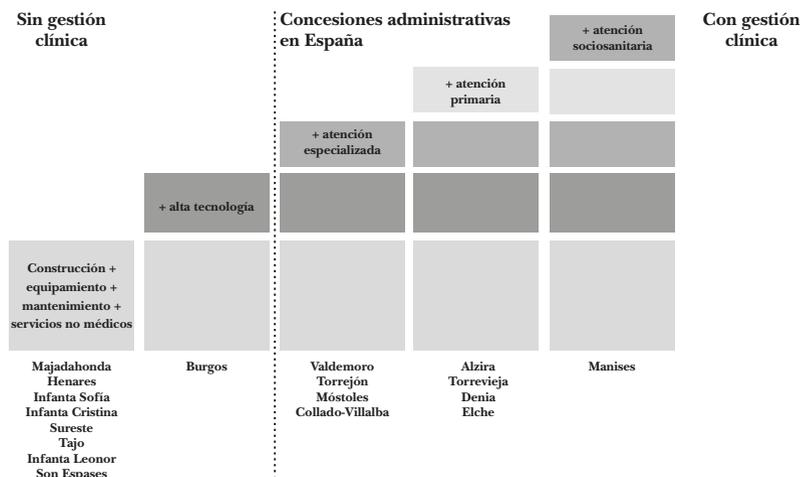
Fuente: Elaboración propia a partir del Ministerio de Sanidad (Rodríguez 2021).

1.1.2. Dotaciones tecnológicas y de equipos de tecnología médica

Aunque la corriente de externalización de inversiones en centros y servicios sanitarios de la última década puede explicar en parte la reducción del capítulo VI, las organizaciones del sector de tecnologías sanitarias han venido alertando recurrentemente sobre la obsolescencia de los equipamientos en los centros públicos. Un informe de la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN 2019) denunciaba que durante los años 2008-2011 de crisis económica, más del 45% de la inversión tecnológica hospitalaria se concentró en la dotación de los nuevos hospitales y el nivel de renovación tecnológica cayó entre abrupta e intensamente (FENIN 2019).

El Comité Europeo de Alta Tecnología Sanitaria, COCIR, en su informe de 2021, incluye a España como uno de los tres países europeos con mayor nivel de obsolescencia tecnológica hospitalaria, tras Italia y Alemania (COCIR 2021). En España, la Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal (AIReF) abordó en 2020 el estudio sobre la situación de los bienes de equipo de alta tecnología en España concluyendo con la necesidad de una acción específica para reducir el nivel de obsolescencia existente (AIReF 2020).

ESQUEMA 1.2: Experiencias de gestión indirecta de la sanidad. Concesiones administrativas



Fuente: Del Castillo (2021).

1.1.3. Provisión, organización y gestión

Al albur de la descentralización sanitaria, España es un rico laboratorio de experiencias en gestión indirecta de la sanidad financiada públicamente, con distintas fórmulas que van desde la construcción, equipamiento y mantenimiento de infraestructuras sin gestión clínica, hasta la gestión clínica de hospitales, de toda la red de hospitales y atención primaria e incluso integrando las prestaciones sociosanitarias (esquema 1.2).

La red asistencial privada, que protagoniza una gran parte de esas experiencias y provee servicios financiados privadamente a las familias, a través de las compañías aseguradoras y del pago de bolsillo, ha vivido una última década muy expansiva en actividad y empleo (IDIS [Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad] 2021). La falta de confianza en la capacidad de respuesta del SNS (Meneu y Ortún 2011; Fundación IDIS 2018) ha ahuyentado paulatinamente a las clases medias hacia los seguros privados, en un proceso preocupante hacia la «latino-americanización» del sistema sanitario público y la pérdida de equidad. Entre 2016 y 2019, el número de pólizas «voluntarias» de asistencia sanitaria,

sin incluir las de reembolso de gastos ni el mutualismo administrativo, aumentó un 16% (8,3 millones de personas en 2019) y el volumen de primas aumentó un 20%. Según la Encuesta de Presupuestos Familiares, en España en 2019 el 21,3% de las familias tenían seguros relacionados con la salud pagados directamente (es decir, excluyendo los seguros suscritos por las empresas y los del mutualismo administrativo).

1.1.4. Cobertura y cartera de servicios

La incorporación de nuevas tecnologías explica entre el 33 y el 50% del aumento del gasto sanitario (Mohr *et al.* 2001). Pero no toda innovación aporta un beneficio incremental para la salud. La incorporación de criterios basados en el análisis coste-efectividad para la priorización en la toma de decisiones es clave en la lucha por la sostenibilidad del sistema y la calidad de la atención sanitaria. Crear una autoridad independiente de evaluación de tecnologías sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) es otra asignatura pendiente del SNS (AES 2008; Bernal *et al.* 2012; Repullo y Freire 2016), y actualmente un clamor entre los expertos del sector (Abásolo *et al.* 2020; García, Pinilla y Pérez 2021; Oliva y Puig 2021). En este proceso de avance hacia la institucionalización en evaluación económica de la innovación, en 2019, el Ministerio de Sanidad (2024) puso en marcha el «Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED)» que incluye medicamentos financiados con Acuerdos de Riesgo compartido (ARC), y se han hecho otros avances como incluir aspectos de coste en los Informes de Posicionamiento Terapéutico (véase más adelante, capítulo 5.5.2).

1.1.5. Planificación y gestión de recursos humanos

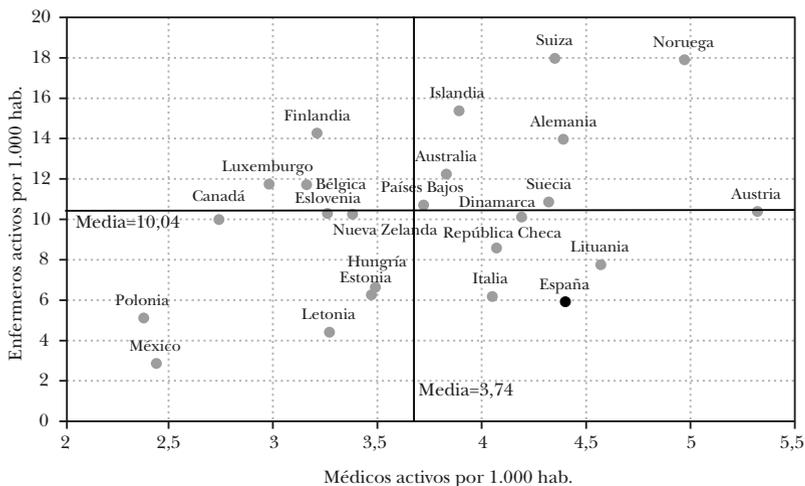
El capital humano es el más esencial en sanidad. La planificación y la gestión de los recursos humanos en el SNS requieren atención. Los problemas de disponibilidad, de temporalidad y precariedad laboral, de productividad, retribuciones, incentivos, condiciones laborales y otros, surgen continuamente en el debate público. El marco regulatorio de las relaciones laborales es una

tarea pendiente en sanidad (Ortún, González López-Valcárcel y Barber 2008).

Las comparaciones internacionales indican que España no ha tenido estructuralmente falta de médicos, considerando grandes números agregados. Con cautela, por no ajustar suficientemente por diferencias de necesidad derivadas de características epidemiológicas y demográficas, España dispone de una ratio de médicos superior a la mayoría de los países de la OCDE. Sin embargo, se han puesto en evidencia déficits puntuales en algunas especialidades y localidades, y en particular las dificultades para cubrir plazas poco atractivas en hospitales comarcales y zonas rurales (Ortún, González López-Valcárcel y Barber 2008; Barber y González López-Valcárcel 2019, 2022; Vargas, Pomés & Riesgo Consultores 2019).

También son recurrentes las referencias a la existencia de desequilibrios: entre regiones, entre tipos de profesionales y entre niveles asistenciales. La OCDE nos sitúa entre los países con alta ratio de médicos (4,4) y muy baja de enfermeros (5,9), ambos por 1000 habitantes en 2019 (OCDE 2021a), gráfico 1.4. A medio plazo la situación puede mejorar, dado el número y tendencia de egresados anuales en ambos grados.² Actualmente, España es uno de los países con menos enfermeros por médico, 1,3, la mitad de la media OCDE-38 que es 2,6 (OCDE 2021a). Esta comparación no es muy relevante, sin embargo, ya que la definición de enfermera varía entre países. En España no se incluye a las auxiliares de enfermería, a diferencia de otros países. La infradotación relativa de enfermeros en España ha sido considerada un lastre para la recurrente exigencia de una reforma de la atención primaria y ha frenado hasta cierto punto innovaciones organizativas que han tenido éxito en otros países, por ejemplo, las basadas en la redefinición de tareas entre médicos y enfermeros o las de diseño de nuevas estructuras asistenciales o modelos de atención (González López-Valcárcel *et al.* 2020a).

² En el curso 2021-2022 había 0,14 por 1000 habitantes en medicina y 0,23 por 1000 habitantes en enfermería (Ministerio de Universidades 2022).

GRÁFICO 1.4: Médicos y enfermeros activos. Ratios por 1.000 habitantes

Nota: No se incluyen Francia e Irlanda por no disponer de la información. No se incluyen Reino Unido y Grecia por utilizar diferente metodología. Bélgica, Dinamarca y Suecia: Datos 2018. Luxemburgo y Polonia: Datos 2017. Finlandia: Datos 2014

Fuente: Elaboración propia a partir de OCDE (2022a).

Hay un problema de marco regulatorio, derivado de la rigidez impuesta por un modelo de gestión de personal al amparo del Estatuto Marco de 2003 (en muchos aspectos, una prolongación del modelo estatutario de la Seguridad Social de los años sesenta del pasado siglo). El régimen parafuncionario ha limitado el desarrollo de modelos de gestión de personal dinámicos, flexibles y capaces de adaptarse a los retos y a la competencia por comparación con la red sanitaria privada. El marco regulatorio español no permite fácilmente gestionar recursos humanos (RR. HH.), atraer y retener talento e incentivar la buena práctica profesional. Solo se permite «administrar» (Repullo y Freire [dirs.] 2009; Ortún, González López-Valcárcel y Barber 2008). En definitiva, los problemas derivados por un modelo de gestión de personal estatutario que confina la autonomía de la gestión.

La estabilidad en el empleo médico tiene un componente generacional evidente (Barber y González López-Valcárcel 2019). Frente a un personal estatutario ubicado en la parte superior de la pirámide etaria, en 2018 solo el 4% de los médicos que tenían

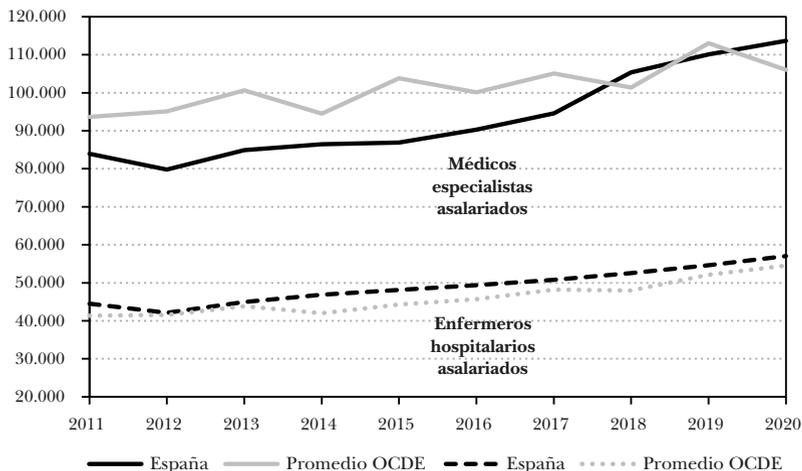
plaza en propiedad, sea en el sector público o en el privado, tenían menos de 40 años (Organización Médica Colegial, OMC 2018) y, aunque ni en los peores años de la crisis económica el desempleo médico fue un fenómeno relevante, la precariedad laboral seguía siendo en 2019 una importante asignatura pendiente sobre la que la UE había llamado la atención a España. Según la oleada de la encuesta sobre la situación de la profesión médica en España 2019, el 65% de los médicos tenía plaza fija, y el 35% de los médicos no MIR (Médico Interno Residente) ocupados tenía contrato temporal, y aunque la temporalidad inferior a seis meses había mejorado sistemáticamente desde 2014, en promedio los médicos sin plaza que trabajaban en el sistema público firmaban tres contratos al año. Además, la mayoría de quienes no tenían plaza en propiedad eran mujeres (60%) (OMC 2018).

El modelo retributivo del SNS está sujeto a la Ley 55/2003 donde se identifican retribuciones básicas, iguales en todo el territorio nacional, y complementarias, que son la que pueden hacer variar las retribuciones entre regiones. Entre los médicos de las CC. AA. españolas se observan diferencias retributivas por ámbito de trabajo (atención primaria y hospitalaria), antigüedad en la profesión y en función de la realización o no de guardias (Lifschitz *et al.* 2020). Políticas retributivas dispares entre CC. AA. que han derivado en un sistema complejo y heterogéneo «resultado de un dilatado y accidentado proceso histórico y no de la concreción de ningún modelo teórico» (Martín Martín 2015).

Con datos publicados de salarios monetarios, referidos a asalariados en el contexto OCDE, los médicos especialistas en España han recibido hasta 2018 una retribución en términos relativos inferior a la media de países OCDE, equiparándose a este promedio a partir de ese año. Sin embargo, para el caso de la enfermería, la retribución salarial ha mantenido un diferencial sistemático a favor de España desde 2011 (gráfico 1.5). En 2019, los médicos especialistas recibían un salario equivalente a 2,84 veces el salario medio en España (1,4 veces los profesionales de enfermería) (OCDE 2024).

La historia del registro de profesionales sanitarios ilustra las dificultades para la acción conjunta en el sector sanitario. El Registro Estatal de Profesionales Sanitarios (REPS) se creó en 2012

GRÁFICO 1.5 Evolución salario equivalente según paridad poder adquisitivo (PPA) para el consumo privado. Médicos y enfermeros (España-OCDE)
(dólares estadounidenses [USD])



Fuente: Elaboración propia a partir de OCDE (2022a).

(Ministerio de Sanidad 2022c), después de años de deliberaciones y acuerdos en los órganos y comisiones pertinentes. En 2014, el Real Decreto 640/2014, de 25 de julio, fijó las bases de su regulación. En 2017, la Orden SSI/890/2017 estableció las bases para regular los aspectos técnicos del registro: soporte, formato, acceso. Sin embargo, en 2022 todavía no está disponible este censo de profesionales, instrumento imprescindible para una adecuada planificación y coordinación de las políticas de recursos humanos en el Sistema Nacional de Salud.

Sigue quedando pendiente una amplia y persistente lista de retos (González López-Valcárcel y Barber 2008): superar las ineficiencias causadas por el carácter funcional de las relaciones contractuales, promover relaciones laborales más flexibles, desarrollar sistemas retributivos que fomenten mejoras de productividad alineadas con el cumplimiento de objetivos, reducir la inestabilidad laboral, diseñar una compatibilidad público-privada transparente.

1.2. Gobernanza, arquitectura institucional y salud pública

El buen gobierno (imparcialidad, calidad regulatoria, efectividad gubernamental, control de la corrupción, respeto a la ley) es la auténtica riqueza de las naciones (Acemoglu y Robinson 2012). El buen gobierno para la salud es condición necesaria para el desempeño de cualquier sistema sanitario. La carencia de gobernanza ha sido considerada uno de los principales motivos por los que el SNS ha sido incapaz de acometer las reformas y cambios estructurales necesarios en las organizaciones sanitarias (Ortún *et al.* 2009). Un buen gobierno implica buenos resultados (efectividad, eficiencia, calidad, equidad) pero también buenos procedimientos en la toma de decisiones de acuerdo a normas de participación democrática de todos los agentes interesados, de transparencia, de rendición de cuentas, de respeto a las leyes, etc. (Freire 2014).

Las contradicciones entre el modelo organizativo tradicional y las necesidades avenidas con el proceso de descentralización, agravadas tras la crisis económica de 2008 y más recientemente por la pandemia por covid-19, han reavivado el debate sobre los problemas de gobernanza y buen gobierno en el SNS, sobre la necesidad de preservar las ventajas y garantías de la intervención estatal superando las ineficiencias que impone la débil institucionalización y la rigidez del funcionamiento burocrático (Repullo y Freire 2016).

Pueden encontrarse en la literatura variadas definiciones, detalles de las similitudes y diferencias entre conceptos como gobernanza, gobernabilidad o buen gobierno que son utilizados de forma recurrente cuando se analiza la débil institucionalización del Sistema Nacional de Salud. A la gobernanza en el ámbito sanitario se refiere la Organización Mundial de la Salud (OMS 1998) como «la participación de actores a los cuales les concierne la definición e implementación de políticas, programas y prácticas que promueven sistemas de salud equitativos y sostenibles».

Son recurrentes las alusiones desde el ámbito académico, científico o institucional a los problemas que impone la débil gobernanza en todos los niveles de la estructura del sistema sanitario.

También han sido muchos los esfuerzos por definir propuestas y líneas de acción para la mejora. Entre el extenso catálogo destacamos tres, por el distinto ámbito de origen de sus autores y por el nivel de detalle de diagnóstico y propuestas: Consejo General de Colegios Médicos de España (CGCOM 2012), Sociedad Científica de Economía de la Salud (AES 2013) y de los expertos en el sector sanitario (Repullo y Freire 2016). Dada la limitada extensión de este capítulo, para mayor detalle, remitimos al lector a las referencias indicadas.

En España persisten déficits importantes de calidad institucional (Alcalá y Jiménez 2017). El último Eurobarómetro (Kantar Public 2021) muestra la bajísima confianza de los españoles en los partidos políticos (90% «Total Desconfía», el Congreso de los Diputados (76% «Total Desconfía»), y el gobierno del país (74% «Total Desconfía») a lo que la situación de competencia política entre gobierno central y las comunidades autónomas en torno al estado de emergencia y otras medidas de prevención de la expansión del virus no ha ayudado a mitigar (Escobar y Cabrera 2020).

La corrupción y la independencia económica del poder político son valoradas en 2020 como las principales debilidades de la democracia según el índice de calidad de la democracia en España, si bien la valoración global media —6,3 puntos sobre 10— es la más alta desde su primera edición en 2008 (Escobar y Cabrera 2020). Las pandemias y, sobre todo, la inevitable transición energética, exigen no tanto más Estado como mejor Estado (Llavador y Ortún 2020).

1.3. La aparición del SARS-CoV-2: nueva enfermedad, avalancha de necesidades, falta de planes de previsión

1.3.1. Nueva enfermedad que se propaga rápidamente. Primeras actuaciones y decisiones regulatorias

El brote original por SARS-CoV-2 a finales de 2019 en Wuhan (China) se extendió entre marzo y abril hacia otros países. El epicentro de la pandemia se situó en el continente europeo, primero

en Italia, seguida de cerca por España.³ Posteriormente se propagaría por Francia, Reino Unido, Alemania y resto de Europa. La nueva enfermedad, que trajo consigo necesidades nuevas y urgentes, pilló al país desprevenido sin planes de contingencia para catástrofes globales como esta. La pandemia de la covid-19 alteró radicalmente los mercados y exigía reacciones rápidas. A diferencia de otros países, en España no había habido experiencia, ni por tanto oportunidad de entrenamiento, como el SARS-1, se carecía de una hoja de ruta, de protocolos y de materiales de protección individual, *kits* diagnósticos e infraestructuras hospitalarias, en particular respiradores. La dotación de camas de UCI era adecuada para situaciones normales, pero no para la nueva avalancha de necesidades. Una salud pública débil, pendiente aún del desarrollo de la Ley Estatal de Salud Pública con la creación del Centro Estatal de Salud Pública (CESP) completa el perfil de riesgo de España.

La pandemia impuso pruebas de fuego similares a los sistemas sanitarios de todos los países, pero puesto que la cronología y velocidad de propagación variaron de un país a otro, algunos tuvieron la oportunidad de prepararse ante la experiencia de los adelantados en la epidemia. La velocidad de propagación del virus y la escasez de conocimiento impusieron un enorme desafío sanitario global para controlar y tratar la infección.

Desde el primer momento, y particularmente desde que la OMS declarara la situación de pandemia el 11 de marzo de 2020, todos los países se enfrentaron a la búsqueda de respuestas ante la avalancha de nuevas necesidades emergentes. Había retos comunes para una agenda urgente: falta de equipos de protección individual y desinfectantes, dificultades en el suministro de recursos sanitarios para la atención de la enfermedad (fármacos, respiradores, test, etc.), escasez de personal sanitario formado y de recursos humanos para el control de los contagios. Además, había incertidumbre e inexperiencia en el uso de medidas de aislamiento para luchar contra la propagación del virus, y dificultades en la gestión de la pandemia en los centros residenciales (Grupo de Trabajo Multidisciplinar,

³ Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el covid-19.

GTM 2020; Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030 2020). Por otra parte, los sistemas de contabilización e información sobre la pandemia eran precarios e inadecuados para la toma de decisiones en tiempo real (Organización Panamericana de la Salud, OPS 2020; Martín Fernández 2021) (véase capítulo 2).

En ese momento de estrés inicial, a falta de conocimiento sobre la enfermedad, de tratamientos efectivos o existencia de vacunas, en todos los países se puso énfasis en articular medidas para reducir el riesgo de transmisión: restricciones a la movilidad y confinamientos más o menos estrictos (OCDE 2020a). El cuadro 1.1. describe las restricciones más frecuentemente decretadas por los gobiernos europeos en los primeros meses de la pandemia: cierre de los centros de enseñanza, de lugares de trabajo salvo los de carácter esencial, eventos, transporte público, control de fronteras, restricciones a la movilidad, confinamiento domiciliario, etcétera.

En España el virus venía circulando sin control desde principios de año, desigualmente según territorios. El primer caso declarado de infección en España fue el 25 de febrero de 2020. Las restricciones aquí fueron de las más extremas del continente. El estado de emergencia se impuso desde el 14 de marzo al 21 de junio de 2020. Se concretaba en restricciones de movimiento (solo permitido para fines esenciales), las actividades comerciales, culturales, recreativas, de hotelería y restauración quedaban muy limitadas, y el transporte público reducía aforo y frecuencia. Entre el 30 de marzo y el 9 de abril de 2020 se suspendieron todas las actividades no esenciales. Entre el 15 y el 24 de mayo de 2020 se aplicaron restricciones temporales a las entradas a través de los puertos y aeropuertos desde los países de Schengen, y solo se permitió la entrada de ciudadanos españoles, residentes, trabajadores transfronterizos y profesionales de la salud y de la tercera edad. Con el confinamiento domiciliario se redujo drásticamente la transmisión, y dada la diferente situación de partida, la afectación en términos de enfermedad grave y letalidad fue muy variable entre provincias y CC. AA. (López y Pifarré 2022). Los fallecimientos se concentraron en personas mayores y en particular en quienes vivían en residencias, más desprotegidas frente a contagios que los hogares confinados (GTM 2020). El pico de incidencia en esa primera oleada se produjo a finales de marzo y el de mortalidad unos días más tarde.

Otro aspecto que se incorporó urgentemente a la agenda covid de todos los países fue el relativo a los sistemas de contabilización y de información de la pandemia (véase capítulo 2 de este informe). La falta de transparencia y de coordinación, los cambios continuos en las definiciones y cómputos, de los datos de pruebas, contagios o mortalidad por la covid-19, generaron desconfianza y una cierta sensación de caos informativo y estadístico (Martín Fernández 2021). Este problema ha puesto en valor la promoción de las instituciones nacionales de salud pública como generadores y protectores de sistemas de información y vigilancia, robustos y homogéneos, entre territorios nacionales o dentro de cada país (Peiró 2020; López y Prats 2020b).

En España, a mediados de 2020 la Comisión de reconstrucción económica y social del Congreso de los Diputados aprobó un informe de amplio espectro temático, basado en comparencias de expertos convocados. En él se identificaban los principales problemas y se proponían medidas, distribuidas de acuerdo con los cuatro Grupos de Trabajo (sanidad y salud pública, reactivación económica, políticas sociales y de cuidados y Unión Europea). El dictamen de sanidad y salud pública contiene unas 70 propuestas y 183 acciones, distribuidas en 10 grandes temas: 1) gobernanza, 2) recursos humanos, 3) atención primaria, 4) salud pública, 5) I+D+i, 6) transformación digital, 7) coordinación con el sector socio-sanitario, 8) política farmacéutica e industria biosanitaria, 9) financiación y 10) «modelo» de atención sanitaria. Algunas de las medidas conectan directamente con la pandemia, otras son más estructurales (Congreso de los Diputados 2020a).

1.3.2. Suministros en mercados tensionados

La falta de disponibilidad y suministros de material sanitario de protección individual como los equipos de protección individual (EPI), las mascarillas o los geles hidroalcohólicos para uso ciudadano, fue una de las grandes restricciones en la explosión inicial de la pandemia (Cáceres y Sierra 2021) (López, Hernández y Villalba 2021). Se puso en entredicho la capacidad de la UE para coordinar a los Estados miembros de manera efectiva en esta gran crisis de salud (Ponte 2020) (Jordana y Triviño 2020; Benedicto 2020). Los

CUADRO 1.1: Medidas iniciales de contención y emergencias frente al coronavirus SARS-CoV-2

	Estados legales de emergencia	Cuarentena interna y/o confinamiento domiciliario	Fronteras internacionales	Comercios no esenciales	Hostelería, locales de ocio, edificios culturales	Concentraciones masivas y eventos públicos 500+	Enseñanza presencial
Alemania	No se declaró	No se impuso	Cerradas 16/17 marzo	Cerrados 17 marzo	Cerrados 17 marzo	Vedados 17 marzo	Suspendida 16/18 marzo
Austria	No se declaró	Impuesto 16 marzo	Cerradas 11/17 marzo	Cerrados 16 marzo	Cerrados 16 marzo	Vedados 10 marzo	Suspendida 16/18 marzo
Bélgica	No se declaró	Impuesto 18 marzo	Cerradas 20 marzo	Cerrados 18 marzo	Cerrados 14 marzo	Vedados 10 marzo	Suspendida 14 marzo
Dinamarca	Ley esp. de emergencia 12 marzo	Impuesto par. 13/18 marzo	Cerradas 14/17 marzo	Cerrados 18 marzo	Cerrados 13/18 marzo	Vedados 11 marzo	Suspendida 13/16 marzo
España	Estado de alarma 14 marzo	Impuesto 14 marzo	Cerradas 17 marzo	Cerrados 14 marzo	Cerrados 14 marzo	Vedados 14 marzo	Suspendida 13 marzo
Finlandia	Estado de emergencia 17 marzo	No se impuso	Cerradas 17 marzo	No se cerraron	Cerrados 17/18/30 marzo	Vedados 12/18 marzo	Suspendida 17/18 marzo
Francia	Estado de emergencia sanitaria 21 marzo	Impuesto 17/24 marzo	Cerradas 17 marzo	Cerrados 15 marzo	Cerrados 15 marzo	Vedados 5/10/14 marzo	Suspendida 16 marzo
Grecia	No se declaró	Impuesto 23 marzo	Cerradas 15/17 marzo	Cerrados 18 marzo	Cerrados 12/13 marzo	Vedados	Suspendida 10 marzo
Irlanda	No se declaró	Impuesto 28 marzo	Cerradas (no con UK) 28 marzo	Cerrados 25/28 marzo	Cerrados 15 marzo	Vedados 12/25 marzo	Suspendida 12 marzo
Islandia	No se declaró	No se impuso	Cerradas 20 marzo	No se cerraron	Cerrados 24 marzo	Vedados 16/24 marzo	Suspendida 16 marzo

CUADRO 1.1 (cont.): Medidas iniciales de contención y emergencias frente al coronavirus SARS-CoV-2

	Estados legales de emergencia	Cuarentena interna y/o confinamiento domiciliario	Fronteras internacionales	Comercios no esenciales	Hostelería, locales de ocio, edificios culturales	Concentraciones masivas y eventos públicos 500+	Enseñanza presencial
Italia	Estado de emergencia 31 Ene	Impuesto 9 marzo	Cerradas 17 marzo	Cerrados 11 marzo	Cerrados 9 marzo	Vedados 9 marzo	Suspendida 4 marzo
Noruega	No se declaró	Impuesto parcialmente 16 marzo	Cerradas 16 marzo	No se cerraron	Cerrados 12 marzo	Vedados 12/18 marzo	Suspendida 12 marzo
Países bajos	No se declaró	Impuesto par. 23 marzo	Cerradas par. 17/19 marzo	Cerrados parcialmente 23 marzo	Cerrados 15/23 marzo	Vedados 12/23 marzo	Suspendida 12/16 marzo
Portugal	Estado de alerta 13 marzo Estado de emergencia 19 marzo	Impuesto parcialmente 9 abril	Cerradas 16/17 marzo	Cerrados 19 marzo	Cerrados 19 marzo	Vedados 12 marzo	Suspendida 16 marzo
Reino unido	Emergencia nacional 23 marzo	Impuesto 23 marzo	No se cerraron	Cerrados 23 marzo	Cerrados 20 marzo	Vedados 17 marzo	Suspendida 20 marzo
Suecia	No se declaró	No se impuso	Cerradas parcialmente 19 marzo	No se cerraron	Cerrados parcialmente	Vedados 11/29 marzo	Suspendida parcialmente 17 marzo
Suiza	Estado de emergencia 16 marzo	Impuesto par. 16 marzo	Cerradas 17 marzo	Cerrados 16 marzo	Cerrados 16 marzo	Vedados 28 febrero	Suspendida 16 marzo

Fuente: Adaptado de Ortiz de Zárate (ed.) (2020) y OCDE (2020c).

gobiernos alemán y francés, entre otros⁴ (Organización Mundial del Comercio 2024) vetaron las exportaciones de mascarillas y otro material sanitario. Se incautaban y requisaban por parte de los gobiernos partidas de material sanitario que discurrían en tránsito por el país con el fin de incrementar los *stocks* propios, y regiones de Francia, Italia y España, descontentas con las gestiones de sus respectivos gobiernos, se lanzaron, desde una posición de debilidad comercial ante el desabastecimiento mundial por el coronavirus, a la búsqueda de proveedores de material sanitario. En ese río revuelto, muchos predadores actuaron a sus anchas. Subidas de precios, importaciones no homologadas, venta de productos defectuosos, contratos incumplidos (Ministerio de Sanidad 2020c; eldiario.es 2020; elconfidencial.com 2020) y altísimas comisiones.

Pronto se fueron ajustando las riendas. En España, el Gobierno del Estado publicaba el Real Decreto Ley 6/2020 de 10 de marzo a través del cual se regula la compra centralizada de productos sanitarios para evitar su desabastecimiento (Gobierno de España 2020), y el 15 marzo de 2020, dentro del conjunto de medidas para afrontar la situación de emergencia sanitaria provocada por el coronavirus covid-19 en el ámbito del suministro de bienes y material el Ministerio de Sanidad (2020b) estableció que:

1. En un plazo de 48 horas, todas las empresas que cuenten con productos necesarios para la protección de la salud, como son las mascarillas, deben comunicar sus existencias y su localización al Ministerio de Sanidad.
2. Asimismo, las empresas que tengan capacidad productiva para fabricarlos también deberán comunicarlo al Ministerio.
3. Estas disposiciones serán difundidas ampliamente para su conocimiento, y su incumplimiento o el falseamiento de los datos al respecto, acarreará sanciones previstas en la Ley General de Salud Pública.

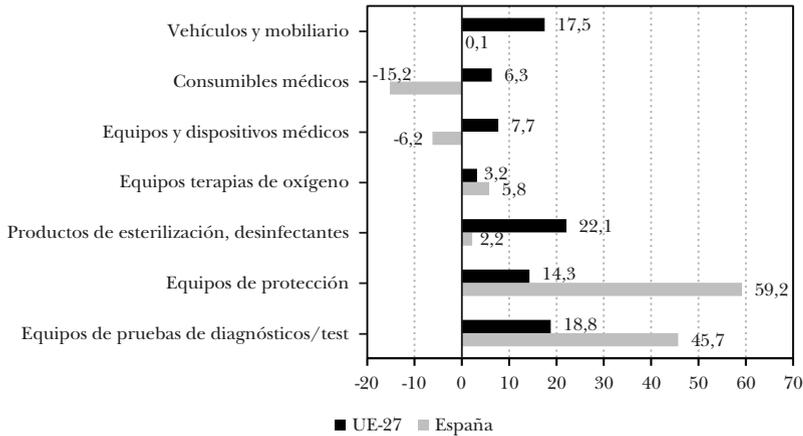
⁴ Prohibición temporal de exportación de productos medicinales (determinados productos medicinales que contengan hidroxiclороquina o la combinación lopinavir/ritonavir) y medida de incautación de mascarillas, debido a la pandemia de la covid-19 (23 de marzo de 2020).

También, el 10 de marzo de 2020, el Consejo Europeo destacó la necesidad de garantizar el suministro de los equipos médicos entre las cuatro prioridades para hacer frente a las consecuencias de la expansión del virus (Consejo de la UE y Consejo Europeo 2020) y encargó a la Comisión un análisis de las necesidades en este sentido conminándola a presentar iniciativas para prevenir la escasez de material y de equipos sanitarios. El 19 de marzo de 2020, la Comisión creó una reserva estratégica de Equipos Médicos Covid-19 (RescEU) (Comisión Europea 2020b) para adquirir a través de procedimientos de adquisición conjunta equipos de protección individual (monos, guantes, gafas de protección, pantallas faciales y mascarillas); respiradores; suministros de laboratorio (*kits*, reactivos, hisopos y material fungible); el medicamento remdesivir (Veklury), y medicamentos para unidades de cuidados intensivos (analgésicos, antibióticos, relajantes musculares, anestésicos, reanimación, otros).

El volumen de esos nuevos suministros tuvo un inesperado impacto económico. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), con datos procedentes de Eurostat, para los productos relacionados con la covid-19 o productos covid (productos de esterilización y desinfectantes, vehículos y mobiliario médico, prendas de protección, equipos para pruebas de diagnóstico, dispositivos médicos, equipos de oxígeno y consumibles médicos) entre enero y abril de 2020 respecto al mismo período del año anterior, el valor de las importaciones españolas procedentes de países de fuera de la UE se incrementó un 22,9%. Las importaciones intra-UE también aumentaron, aunque en menor medida (8,7%) (INE 2020).

De la factura total de importaciones por estos productos, en el primer cuatrimestre de 2020, 2500 millones de euros, casi la mitad, correspondieron a «consumibles médicos», y fue la importación de equipos de protección y equipos para test diagnóstico los que mayor incremento representaron respecto al mismo período de 2019, un 60 y 46% respectivamente (Eurostat 2022a) (gráfico 1.6). Para detalles remitimos al lector al capítulo 5 de esta monografía.

GRÁFICO 1.6: Variación del valor de las importaciones primer cuatrimestre 2020 respecto al primer cuatrimestre 2019. Productos covid, Europa 27- España
(porcentaje)



Fuente: Eurostat (2022a).

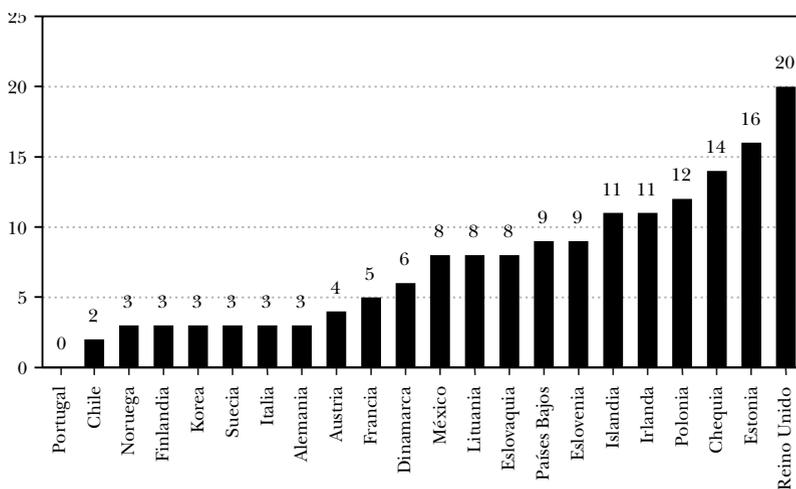
1.3.3. El gasto sanitario en 2020

Muchos países han hecho un enorme esfuerzo de gasto sanitario en 2020. Austria, Italia, Países Bajos y el Reino Unido han aumentado en más de un punto el gasto sanitario sobre el PIB (OCDE 2022), aunque dada la dispar evolución del PIB, el gasto sanitario en 2020 ha aumentado desigualmente entre países (gráfico 1.7).

El gasto sanitario público consolidado en España ha aumentado un 12% en 2020 (cuadro 1.2). Es el doble de la tasa de 2019 y cuatro veces la de 2017. Destacan los gastos de capital y los consumos intermedios, y la recentralización de importantes componentes del gasto sanitario. En el capítulo 5 se profundiza en este tema.

En su informe sobre los PGE iniciales de 2021, la AIREF cifraba en 9382 millones de euros el gasto sanitario público extraordinario para atender necesidades de la pandemia. Este volumen apenas representaba el 19,6% del gasto público total de la covid (AIREF 2021).

GRÁFICO 1.7: Aumento del gasto sanitario en unidades monetarias corrientes en 2020. Países OCDE
(porcentaje)



Fuente: OCDE (2022c).

CUADRO 1.2: Gasto sanitario público consolidado según clasificación económica. España, 2016-2020
(millones de euros)

	2016	2017	2018	2019	2020	Incremento 2019-2020 (%)
Remuneración de personal	29.598	30.212	31.312	33.553	36.396	8
Consumo intermedio	16.923	17.273	17.995	19.167	23.419	22
Consumo de capital fijo	266	257	266	270	275	2
Conciertos	7.414	7.674	7.915	8.099	8.396	4
Transferencias corrientes	11.532	11.943	12.252	12.602	12.957	3
Gasto de capital	962	1.147	1.350	1.365	2.368	73
Total consolidado	66.696	68.507	71.090	75.056	83.811	
		+3%	+4%	+6%	+12%	
		Incremento total 2016-2020: 26%				

Fuente: Ministerio de Sanidad (Rodríguez 2022).

1.3.4. Medidas de urgencia relativas a los recursos humanos

Uno de los efectos indirectos, que no preocupó entonces por la urgencia de atender a los pacientes infectados, fue la desatención a los pacientes no covid y la consiguiente expansión de las listas de espera, problema común a todos los países europeos que ha requerido nuevos enfoques, entre los cuales se encuentra la gestión de los recursos humanos (Van Ginneken *et al.* 2022).

En la mayoría de los países europeos en aquellos primeros compases de la pandemia surgió la necesidad de reclutamiento de personal sanitario y no sanitario para dar cobertura al desbordamiento de la presión asistencial, y debido a las bajas laborales en el sector por infecciones covid. En España, este problema se agravó por la falta estructural de recursos humanos en determinados ámbitos y especialidades (González López-Valcárcel 2000) y por el gran número de bajas en el sector: 30.660 sanitarios infectados y 35 fallecidos entre marzo y abril de 2020 (Ares *et al.* 2021). La falta de materiales de protección individual y de protocolos de atención en los primeros momentos agravaron el problema. No solo faltó personal en los centros asistenciales, también había que cubrir necesidades de personal cualificado en salud pública, coordinación y rastreo (OMC, Consell de Col·legis de Metges de Catalunya [CCMC] y Mutual Médica 2021; Chico *et al.* 2020; Bandyopadhyay *et al.* 2020; Ferland *et al.* 2022; Almazán y Rodríguez 2020).

Todos los países tuvieron que diseñar fórmulas para proveer esta necesidad de recursos humanos (Iacobucci 2021). En España, en el ámbito de refuerzo del SNS, el 15 de marzo de 2020, tras la declaración del estado de alarma en todo el territorio nacional, el Gobierno dictó una serie de medidas que permitieron incrementar en más de 50.000 los profesionales para su incorporación a los equipos de asistencia de las diferentes administraciones sanitarias (Ministerio de Sanidad 2020b) que se concretaron en cerca de 8000 prórrogas de contratos a médicos residentes de últimos años; más de 11.000 profesionales médicos y de enfermería que realizaron pruebas selectivas especializadas y que habiendo superado la puntuación no recibieron la adjudicación de una plaza; con la contratación de personas en último año en los grados de medicina y enfermería para funciones de apoyo sanitario; licenciados o graduados en profesiones sanitarias que aún no tenían la especialidad

CUADRO 1.3: Medidas urgentes para aumentar la disponibilidad de personal sanitario en Europa

	Aumento jornada laboral	Personal jubilado	Estudiantes Medicina y Enfermería	Médicos con títulos no homologados en país receptor	Sanitarios voluntarios	Apoyo del ejército
Alemania	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Bélgica	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Dinamarca	Sí	No	Sí	No	No	Sí
España	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Finlandia	Sí	No	No	No	No	No
Francia	Sí	No	No	No	No	No
Irlanda	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Italia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Países Bajos	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Portugal	Sí	No	Sí	No	No	No
Reino Unido	Sí	No	Sí	No	No	No
Suecia	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Fuente: Ares et al. (2021).

y hasta 14.000 médicos y enfermeros jubilados en los dos últimos años que podían incorporarse en función de las necesidades asistenciales. En septiembre, el Real Decreto Ley 29/2020, de medidas urgentes en materia de teletrabajo en las Administraciones Públicas y de recursos humanos en el Sistema Nacional de Salud (España 2020g) dispone de nuevas medidas excepcionales para la contratación de personal facultativo y no facultativo con el que hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la covid-19.

Las medidas fueron comunes, con algunas excepciones, en los países europeos. La mayoría incorporó personal jubilado o en la reserva, incluso personal sin finalizar los estudios de graduación o sin el proceso de homologación del título finalizado u otro tipo de medidas cuyo fin último era disponer del nivel máximo de mano de obra disponible. Francia, por ejemplo, estableció excepciones al cierre de guarderías para menores de padres trabajadores sanitarios. El cuadro 1.3 compara los recursos

activados por diversos países europeos para incrementar el personal activo (Ares *et al.* 2021). Se puede extender la consulta a otros países y medidas en la web del sistema de monitorización de las respuestas de los sistemas de salud a la covid-19 de la OCDE (2020b).

La Unión Europea (2020) asumió un papel proactivo desde el principio (véase capítulo 5), flexibilizando los requisitos de contratación y ejercicio profesional y los movimientos transfronterizos de profesionales y actuando proactivamente en la formación rápida de médicos de cualquier especialidad para la atención covid en cuidados intensivos. Su financiación ha cubierto la formación de más de 10.000 médicos de 1000 hospitales entre agosto y diciembre de 2020 (Comisión Europea 2020c).

1.3.5. El caso de las residencias

Desde la primera oleada, la covid-19 tuvo una gran afectación en residencias en España (también en otros países) (International Long-term Care Policy Network, ILPN 2022), tanto en incidencia como en letalidad. Esta altísima afectación ocurrió a pesar de la recomendación de la OMS de priorizar la protección a las personas en centros residenciales, por su vulnerabilidad frente a la infección (OMS 2020b), y a pesar de que ya el 5 de marzo de 2020, casi 10 días antes de la declaración oficial del estado de alarma, el Ministerio de Sanidad hacía público un informe con las recomendaciones para el manejo de la covid-19 en residencias de mayores y centros sociosanitarios (Ministerio de Sanidad 2020a) y el día 21 de marzo la Orden SND/265/2020 de adopción de medidas relativas a las residencias de personas mayores y centros sociosanitarios (España 2020c), además de un importante volumen de órdenes y documentos técnicos posteriores (Oliva 2020).

El sistema de vigilancia MoMo, gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), en su informe de 24 de junio de 2020, al final de la primera oleada y terminado el período de confinamiento domiciliario, calculaba que entre el 13 de marzo y el 22 de mayo había habido un exceso de fallecimientos en España de 44.536 personas, de las que 37.124 correspondían al segmento de mayores de 74 años. En este intervalo etario, el exceso de mortalidad respecto a la esperada fue del 68% en España,

con una distribución territorial muy desigual: Canarias (4,3%), Andalucía (11,2%), Galicia (11,9%) e Illes Balears (13,9%) presentaban pequeños excesos de mortalidad de personas mayores mientras que Castilla-La Mancha (226,7%), Comunidad de Madrid (186,4%), Comunidad Foral de Navarra (153,1%) y Castilla y León (129,6%) sufrieron grandes pérdidas.

El *Long Term Care covid*⁵ (LTC) publica información desde el inicio de la pandemia sobre el impacto de la mortalidad covid-19 en las residencias de ancianos en diferentes países (Comas *et al.* 2021). Con mucha cautela, habida cuenta de las dificultades para disponer y comparar información poco homogénea, estiman que hasta octubre de 2020 casi la mitad de todas las muertes asociadas a la covid-19 en los 21 países analizados podrían haber sido en residencias de mayores. España es el país con mayor proporción (63%). La covid-19 podría estar detrás del fallecimiento del 6,2% de la población de residentes en 2020, hasta el mes octubre (Comas *et al.* 2021). Según el Gobierno español, durante la primera oleada por covid-19, entre el 47 y el 50% del total de fallecimientos estarían relacionados con las residencias de larga estancia (Ministerio de Derechos Sociales 2020). Según el informe del GTM sobre el impacto de la covid-19 en las personas mayores, citando datos de LTC covid-19, a 28 de mayo de 2020, de los infectados por covid-19 en España, las personas mayores de 70 años representaban un 37%, un 48% de todas las personas hospitalizadas, un 33% de las atendidas en UCI y un 86% de los fallecidos. Los fallecidos en residencias geriátricas habrían sido 19.194 (incluyendo tanto las personas con diagnóstico confirmado, como las que fueron identificadas por síntomas sospechosos) (GTM 2020).

1.3.6. Impacto en salud e impacto económico en los primeros meses de pandemia

La pandemia ha provocado directa o indirectamente una caída de más del 11% del PIB español en 2020 (González López-Valcárcel y Vallejo 2021), muy desigualmente distribuida por

⁵ Sitio web gestionado y financiado por International Long-term Care Policy Network (ILPN) y Care Policy and Evaluation Centre (CPEC) de la London School of Economics and Political Science (LSE).

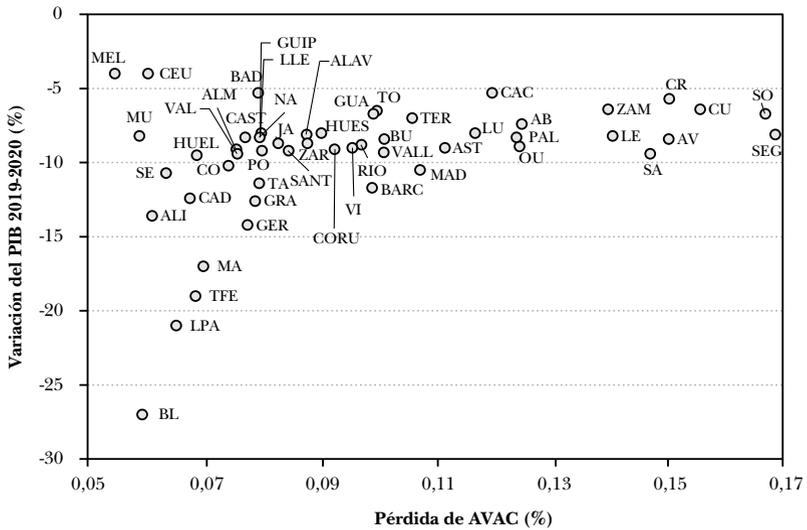
territorios, niveles de renta y grupos socioeconómicos. El impacto económico en España ha sido mayor que en otros países europeos por la dependencia hacia sectores muy vulnerables frente a la pandemia como el turismo y por la limitada posibilidad de teletrabajar (Criscuolo *et al.* 2021).

En España la esperanza de vida al nacer en 2020 ha retrocedido hasta los niveles de 10 años atrás (de 84 años a 82,4 años) (OCDE y OMS 2021). La UE-27 ha retrocedido solo cinco años, hasta los niveles de 2015. En ese mismo informe, la OCDE estima que en 2020 en torno al 10% de las muertes en España están asociadas a la pandemia. La carga de enfermedad en los primeros meses de pandemia ha tenido una enorme variabilidad territorial.

También el coste económico de la primera oleada de la pandemia ha sido muy heterogéneo entre provincias. En el gráfico 1.8 representamos para cada provincia la carga de enfermedad (% de años de vida ajustados por calidad —AVAC— perdidos hasta el 21 de junio de 2020) y la tasa de crecimiento del PIB estimada para 2020. La carga de enfermedad se ha calculado a partir de los datos de mortalidad provincial por grupos de edad y sexo y las esperanzas de vida en la provincia para cada intervalo etario. La calidad de vida relacionada con la salud a cada edad se ha obtenido de la Encuesta de Salud de España. Específicamente, hemos seguido los siguientes pasos:

1. Cálculo de los AVAC en 2019 en cada provincia. Para ello, fusionamos el fichero de población provincial por sexo y grupos quinquenales de edad del Instituto Nacional de Estadística con el fichero de esperanza de vida por edad y sexo de la provincia. Ponderamos esos años de vida esperados con la calidad de vida media (escala 0-100) para cada edad y sexo en España (obtenida de la Encuesta Nacional de Salud de España 2011). Agregamos los grupos de edad-sexo para obtener el número de AVAC en la provincia en 2019.
2. Cálculo de los AVAC perdidos en cada provincia, a partir de los datos de mortalidad semanal, utilizando el mismo procedimiento (años de vida esperados ponderados por calidad de vida).

GRÁFICO 1.8: Impacto económico y en salud en España, por provincias, en los primeros meses de pandemia



Nota: AVAC: Años de vida ajustado por calidad. ALM: Almería, CAD: Cádiz, CO: Córdoba, GRA: Granada, HUEL: Huelva, JA: Jaén, MA: Málaga, SE: Sevilla, HUES: Huesca, TER: Teruel, ZAR: Zaragoza, AST: Asturias, BL: Illes Balears, LPA: Las Palmas, TFE: Santa Cruz de Tenerife, SANT: Cantabria, AV: Ávila, BU: Burgos, LE: León, PAL: Palencia, SA: Salamanca, SEG: Segovia, SO: Soria, VALL: Valladolid, ZAM: Zamora, AB: Albacete, CR: Ciudad Real, CU: Cuenca, GUA: Guadalajara, TO: Toledo, BAR: Barcelona, GER: Girona, LLE: Lleida, TA: Tarragona, ALI: Alacant/Alicante, CAST: Castelló/Castellón, VAL: València/Valencia, BAD: Badajoz, CAC: Cáceres, CORU: A Coruña, LU: Lugo, OU: Ourense, PO: Pontevedra, MAD: Madrid, MU: Murcia, NA: Navarra, ALAV: Araba/Álava, GUIP: Gipuzkoa, VI: Bizkaia, RIO: La Rioja, CEU: Ceuta, MEL: Melilla
Fuente: Elaboración propia.

3. Cálculo del porcentaje de AVAC perdidos en cada provincia en relación con el capital humano disponible (los AVAC calculados en el paso 1) desde el inicio de la pandemia hasta el 21 de junio de 2020.

A diferencia de lo que muestran las comparaciones internacionales, en las que mayor mortalidad covid en 2020 tiende a asociarse a peor comportamiento del PIB (*Financial Times* 2020), en España ha ocurrido lo contrario: las provincias insulares, dependientes del turismo, que entraron en coma económico en marzo, sufrieron mucho económicamente, pero con poca mortalidad, mientras que, en la España interior, más agraria, envejecida y territorialmente

conectada con Madrid, la pérdida de PIB fue menor pero la carga de la enfermedad fue enorme.

1.4. Conclusiones

La percepción sobre la necesidad de abordar cambios estructurales en nuestro SNS era generalizada ya antes de la irrupción del SARS-CoV-2. Diversos informes analizaban las reformas estructurales pendientes: de financiación y cobertura pública, de organización de la asistencia sanitaria, de políticas de salud y de gobierno de la sanidad. Pero la pandemia no solo recrudesció la necesidad de abordar esos desafíos sino que puso sobre la mesa otros nuevos de gran trascendencia: deficiente sistema de salud pública y vigilancia epidemiológica, limitada estructura sociosanitaria, fragmentación asistencial, necesidad de garantizar cadenas de suministros y de contar con depósitos estratégicos de medicamentos y productos sanitarios.

La crisis sanitaria nos encontró sin recuperarnos de las consecuencias de la última crisis económica de 2008. Esta impuso importantes medidas de austeridad y de reducción del gasto sanitario público que en 2019 aún no había recuperado su participación en el PIB previa al inicio de la crisis. Frente a las consecuencias de una notable caída de la inversión, la red sanitaria privada fue creciendo y concentrándose a buen ritmo. La pandemia también encontró una débil arquitectura institucional en el SNS que se puso de manifiesto con mayores consecuencias en las dificultades para coordinar los niveles competenciales: Estado, Comunidades Autónomas y Administraciones Locales. En cuanto a recursos humanos para la salud, en 2019 había importantes retos pendientes: superar las ineficiencias causadas por el carácter funcional de las relaciones contractuales, promover relaciones laborales más flexibles, desarrollar sistemas retributivos para mejorar la productividad y el cumplimiento de objetivos, reducir la inestabilidad laboral, diseñar una regulación de compatibilidad público-privada transparente.

La covid-19 trajo necesidades nuevas y urgentes, y muy similares en todos los países, con una crisis de salud pública con gran impacto posterior en otros ámbitos como el económico o social

cuyas consecuencias tardarán en superarse. En España la esperanza de vida al nacer en 2020 ha retrocedido hasta los niveles de 10 años atrás (de 84 años a 82,4 años), en el conjunto de la UE-27 ha retrocedido cinco años, hasta los niveles de 2015.

El enorme desafío sanitario global se afrontó con un gran esfuerzo. En España ha provocado directa o indirectamente una caída de más del 11% del PIB en 2020, muy desigualmente distribuida por territorios, niveles de renta y grupos socioeconómicos. El gasto sanitario público consolidado ascendió al 12% en 2020, el doble que en 2019 y cuatro veces más que en 2017, con importantes incrementos en gastos de capital, consumos intermedios, y reforzando las compras centralizadas.

La necesidad vital de recursos humanos sanitarios y no sanitarios para abordar la gestión de la pandemia se afrontó en la mayoría de países europeos con contrataciones urgentes y medidas extraordinarias para la incorporación de profesionales al mercado laboral. La Unión Europea asumió desde el principio un papel activo en la capacitación de profesionales para tratamientos intensivos de pacientes covid.

Los primeros meses de pandemia pusieron en evidencia la enorme vulnerabilidad de las residencias tanto en incidencia como en letalidad, aunque no solo en España. Hasta octubre de 2020, casi la mitad de las muertes asociadas a la covid-19 en 21 países analizados podrían haber sido en residencias de mayores, cifra que en España alcanzó el 63%, aunque con una distribución territorial muy desigual.

2. El papel del conocimiento en las soluciones

LA expresión *scientia potentia est* es un aforismo latino, traducido como ‘la ciencia es poder’ o ‘el conocimiento científico es poder’, enunciado por primera vez por Francis Bacon en su obra *Meditationes sacrae* de 1597. La crisis sanitaria ligada a la pandemia del coronavirus, ha vuelto a recordar la importancia de este aforismo. En plazos muy breves y en condiciones de incertidumbre y de emergencia sanitaria, la generación de conocimiento científico ha desempeñado un papel clave en la toma de decisiones, además de avalar la legitimación de las políticas empleadas.

El conocimiento ha sido el componente crucial de la respuesta de los países, tanto para comprender el virus, como para entender los comportamientos de las sociedades que lo sufrían, y de esta forma desarrollar intervenciones efectivas sobre el control de la transmisión y manejo de los infectados. Los sistemas de información han sido imprescindibles para el desarrollo de modelos que predecían el comportamiento de la pandemia. El conocimiento ha alertado también contra acciones disruptivas de dudosa justificación, moderando la relación entre las creencias y la adherencia a los comportamientos protectores efectivos (lavado de manos, uso de mascarilla, evitar áreas concurridas, etcétera).

La comunidad científica internacional, buscó incrementar rápidamente el conocimiento sobre la pandemia desde diferentes disciplinas, incluyendo obviamente las biomédicas (en las áreas de epidemiología, diagnóstico, vacunación, tratamiento y rehabilitación). Pero también en ingenierías y física (por ejemplo, en aspectos relacionados con la transmisión por contacto o por aerosoles), química (por ejemplo, en la vigilancia de las aguas residuales)

y, por descontado en ciencia de datos, ciencias sociales y ciencias de la comunicación.

En esta pandemia, los sistemas de información han sido esenciales para monitorizar dónde y cómo estaba evolucionando la enfermedad. Esta información es necesaria para llevar a cabo respuestas adecuadas, incluida la forma de asignar recursos para proporcionar atención médica. Sin embargo, el protagonismo otorgado a los científicos ha alimentado, a su vez, la desconfianza e incluso el rechazo a la ciencia en la medida en que esta ha sido instrumentalizada.

Este capítulo propone examinar el papel del conocimiento en las soluciones de crisis sanitarias como la covid-19. El capítulo se divide en cinco apartados, más una conclusión final. El apartado 2.2 se centra en las soluciones basadas en la investigación biomédica básica y aplicada, capaz de dar soporte a las innovaciones en salud. Innovación, desde una perspectiva social, que debe aportar valor a los pacientes. Investigación no solo tecnológica sino también organizativa.

El apartado 2.3 nos explica cómo comprender la pandemia a partir de los datos. Disponer de buenos sistemas de información resultó esencial, no sólo para la toma de decisiones por parte de los gobiernos, sino también para informar al ciudadano sobre el control y manejo de la pandemia. Los buenos sistemas de información, con facilidad de acceso y calidad de la información, son uno de los signos de sistemas de salud maduros. Una vez realizada la revisión de los principales sistemas de información internacionales, ponemos el foco en cuál han sido las fuentes de información para España. En un sistema nacional de salud tan descentralizado como el español, no ha resultado fácil organizar un registro estandarizado de indicadores de vigilancia epidemiológica. El apartado 2.3 finaliza con una revisión de la aportación al conocimiento por parte de las publicaciones científicas. Las principales editoriales proporcionaron acceso abierto a muchas de sus publicaciones. La ciencia en abierto es la mejor manera de enfrentar emergencias globales como la covid-19. Sin embargo, resulta una oportunidad para la manipulación por falsos gurús y medios de comunicación en busca de titulares impactantes.

En el apartado 2.4 se presentan diferentes recursos basados en el conocimiento de los sistemas de salud. Se hace una pequeña revisión de los modelos matemáticos para simular el curso de una enfermedad, desde el modelo *SIR* (susceptibles, infectados, recuperados) hasta el ajuste con funciones Gaussianas. A medida que la pandemia avanzaba los modelos ayudaron a pronosticar, con cierta certeza a corto plazo, indicadores como la tasa de incidencia de la enfermedad, la tasa de hospitalización y la tasa de mortalidad. El apartado 2.4.2, nos muestra que los modelos *SIR*, en particular su extensión *SEIR*, son una herramienta eficaz para simular la dinámica de vacunación. Estos modelos se emplearon para establecer los grupos prioritarios en la vacunación cuando había pocas dosis disponibles. El apartado 2.4.3, presenta los modelos que intentan establecer una relación causal entre movilidad y transmisión de la enfermedad. Los datos anonimizados de movilidad humana diaria se han introducido en los modelos para mejorar las predicciones de incidencia y para simular la efectividad de medidas restrictivas. El apartado 2.4.4, nos presenta la confrontación entre modelos epidemiológicos y modelos económicos, para informar políticas en tiempos de pandemia. Muestra la grave disensión sistemática entre ambas propuestas, las cuales ofrecen recomendaciones totalmente divergentes, incluso opuestas. La economía y la epidemiología fijan sus objetivos en diferentes preguntas y resultados y en la inevitable simplificación que conllevan los modelos, ambas disciplinas tienden a enfatizar y a minimizar fenómenos muy diferentes.

El apartado 2.5 estudia una intervención no farmacológica en España, el Radar-Covid. Un buen ejemplo del que aprender. Su rendimiento en términos de porcentaje de positivos notificados fue bastante modesto. La rendición de cuentas y la evaluación pública de los beneficios de esta *app* de rastreo han contribuir a mejorar la credibilidad y eficiencia de las intervenciones adoptadas.

El apartado 2.6 recoge las principales conclusiones de este capítulo.

2.1. Investigación biomédica, básica y aplicada

2.1.1. Una aproximación taxonómica a la investigación en salud y a la innovación en salud

Aproximación taxonómica a la investigación en salud

La respuesta de la comunidad científica durante una crisis mundial de salud pública es, nunca mejor dicho, vital, tanto en su capacidad para comprender el problema como en su rapidez para abordar soluciones. La covid-19, y su contexto, tenían algunas características específicas —no tanto porque algunas de ellas no puedan aparecer en otras epidemias, sino por darse unidas— que hacían especialmente necesario un abordaje urgente y pluridisciplinar.

En primer lugar, un virus nuevo frente al que prácticamente toda la humanidad era susceptible, y de una familia a la que tradicionalmente habíamos prestado muy poca atención, al menos hasta la reciente aparición del *Severe acute respiratory syndrome* (SARS) en 2003 y del *Middle East respiratory syndrome* (MERS) en 2012.

Y con una transmisión respiratoria enormemente eficaz, tanto por la capacidad para contagiar de asintomáticos y paucisintomáticos (personas a las que la sintomatología —el encontrarse mal— no obliga a guardar reposo y reducir su interacción con otras personas), como por la transmisión por aerosoles, que en espacios interiores le permitía mantenerse horas en el aire y recorrer largas distancias.

Y una relativa elevada gravedad. Sobre todo, en personas mayores y/o con determinadas comorbilidades. Con cifras en torno a los 108.000 fallecidos registrados (algo más de 1 de cada 500 habitantes) a principios de julio de 2022, aunque de momento no sea obvio cuantos son «por» y cuantos «con» covid. Además, con la capacidad de producir cuadros persistentes (*Long Covid*), de gravedad y duración muy variables, y cuyos mecanismos fisiopatológicos (y su impacto a largo plazo) aún no son bien conocidos.

Enfrente, y al menos en los países desarrollados, una sociedad con una extraordinaria (y rapidísima) movilidad, tanto local como nacional e internacional. Y con una potente industria de las aglomeraciones y las multitudes. Un ocio basado en la interacción entre

personas (festivales, fiestas populares, eventos deportivos, discotecas, cines, teatros, etc.) y una larga ristra de actividades con la misma base (congresos científicos, reuniones de trabajo, actividades religiosas, restauración, etc.). En muchos casos en zonas cerradas con sistemas de ventilación que reciclan el aire. Con espacios donde concentramos a las personas vulnerables (hospitales, centros sanitarios, residencias, etc.) favoreciendo la transmisión nosocomial. Y, por descontado y para los países desarrollados, una población envejecida y vulnerable.

En este contexto, la respuesta científica pasaba por incrementar rápidamente nuestro conocimiento de la pandemia desde diferentes disciplinas. Obviamente, incluyendo las biomédicas (en las áreas de epidemiología, diagnóstico, vacunación, tratamiento y rehabilitación). Pero también en veterinaria, en ingenierías y física (esenciales en aspectos relacionados con la transmisión por aerosoles, Duval *et al.* 2022), química (por ejemplo, en la vigilancia de las aguas residuales, Shah *et al.* 2022) y, por descontado, en ciencias de datos, ciencias sociales y ciencias de la comunicación social. Tanto para comprender al virus, como para comprender los comportamientos de las sociedades que lo sufrían, y para desarrollar intervenciones efectivas sobre el control de la transmisión y el manejo de los infectados.

Por ejemplo, la *Operation Warp Speed* lanzada por el Gobierno de Estados Unidos en abril de 2020 (Slaoui, Greene y Woodcock 2020), era un programa interagencias que incluía estructuras del Departamento de Salud y Servicios Humanos como los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA), pero también al Departamento de Defensa, firmas privadas y otras agencias federales, incluido el Departamento de Agricultura, el Departamento de Energía y el Departamento de Asuntos de Veteranos de Estados Unidos.

Aunque existen muchas taxonomías de la investigación en salud (que en muchos casos dependen de la perspectiva —disciplina de origen— del taxonomista), en un sentido muy genérico, puede clasificarse según tres criterios (Battista *et al.* 1989):

1. Por su enfoque, hacia conocer/explicar los estados de salud/enfermedad o hacia conocer la efectividad de las tecnologías (incluyendo medicamentos, pruebas diagnósticas, etc.) o las intervenciones sanitarias.
2. Por su nivel, que en el caso del enfoque hacia los estados de salud podría simplificarse en nivel molecular/celular, nivel tejido/órgano, nivel individual y nivel poblacional; mientras que en el enfoque hacia las intervenciones podríamos hablar de nivel técnico, nivel práctico, de programas y de políticas.
3. Por su objetivo, que puede ser descriptivo, explicativo o predictivo (usuales en el enfoque hacia el conocimiento de los estados de salud/enfermedad), y evaluativo o de inferencia causal (más específico del enfoque hacia la efectividad de medicamentos, tecnologías sanitarias e intervenciones de mejora de la salud).

En el esquema 2.1 se esquematiza esta aproximación taxonómica que permite, no sin una gran simplificación, acomodar la investigación en salud en tres grandes bloques: básica, clínica y poblacional.

La **investigación básica** es, sobre todo, una aproximación exploratoria y experimental para conocer y comprender las bases biológicas de la salud y la enfermedad en humanos. En muchos casos pasa por la experimentación en modelos *in silico*, *in vitro*, celulares y en animales. También incluye los pasos iniciales en el desarrollo de tecnologías sanitarias, incluyendo en este concepto de «tecnología», los medicamentos, vacunas, pruebas diagnósticas, equipos electromédicos, etc., que, si llegan a fases avanzadas, requerirán mostrar su valor práctico mediante estudios de investigación clínica.

La **investigación clínica** está enfocada a dar respuesta a preguntas prácticas sobre salud y enfermedad, tanto sobre el diagnóstico como sobre el pronóstico, el tratamiento o la prevención. También sobre la reducción de complicaciones y secuelas y la rehabilitación. Su función principal, más allá de la perspectiva tópica de «trasladar el conocimiento básico a la práctica clínica», es dar soporte a las decisiones diarias que adoptan los clínicos en el manejo de sus pacientes; aportar información relevante (evidencias)

ESQUEMA 2.1: Clasificación tentativa de los estudios en salud

Nota: La superficie de las áreas no supone mayor o menor importancia de un área sobre otra.
Fuente: Adaptado de Battista *et al.* 1989.

sobre qué hacer, a quién, cuándo, por quién y cómo. Una parte apreciable de esta investigación se desarrolla en forma de ensayos clínicos y estudios observacionales de seguimiento de pacientes (básicamente mediante diseños de cohortes prospectivas, retrospectivas y de casos y controles).

La **investigación poblacional** incluye un amplio rango de disciplinas que intentan aportar conocimiento sobre los determinantes de la enfermedad, su distribución social, la calidad de vida de las poblaciones, y la efectividad de las intervenciones de mejora de la calidad de la atención, la equidad o la eficiencia del sistema sanitario. Su objetivo esencial es dar soporte (aportar evidencias) a las decisiones en salud pública, en políticas de salud y de servicios de salud y a la gestión sanitaria y la gestión clínica. La investigación poblacional extiende su campo a las organizaciones sanitarias, preguntándose por su calidad, equidad, coste-efectividad, etcétera.

Estos bloques no tienen límites precisos, ni entre sí, ni con otras áreas de investigación que podrían considerarse no sanitarias pero capaces de dar soporte a alguna innovación en salud. Ni tampoco el concepto de «investigación básica» está reñido con la «aplicabilidad».

En las últimas décadas se ha empleado mucho el concepto de **investigación traslacional** para referirse a la aplicación de los conocimientos biomédicos básicos (fundamentalmente los derivados de la biología molecular y la genética) a la investigación clínica, en un intento por agilizar la transferencia efectiva de los nuevos conocimientos, mecanismos y técnicas generados por la básica para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Obviamente, y casi por definición, la mayor parte de la investigación clínica y la poblacional es directamente traslacional. Eso tampoco implica que la implementación práctica de un tratamiento o una estrategia clínica o de salud pública efectiva sea automática. Hay numerosos ejemplos de las dificultades para incorporar a la práctica diaria intervenciones efectivas (el logotipo de la Colaboración Cochrane es el ejemplo arquetípico, Cochrane 2022) y, también, de las dificultades para desincorporar («desinvertir») prácticas y tratamientos inefectivos o incluso perjudiciales. De hecho, en los últimos años hay un renovado interés en las llamadas ciencias de la «implementación» (*implementation science*, Davis y D'Lima 2020), que tienen por objetivo incrementar el conocimiento sobre las formas de reducir la distancia entre lo que sabemos (evidencia científica) y lo que hacemos (práctica diaria).

*Innovar no significa (necesariamente) hacer cosas «nuevas»:
innovación tecnológica y organizativa.*

Innovar, en salud, es sobre todo aportar valor (salud, bienestar, calidad de vida, etc.) a los pacientes, a la población y a la sociedad. Y hacerlo desde una perspectiva incremental: para añadir valor al que ya existía con las tecnologías o procesos preexistentes. A veces, muchas, implica algo más o menos nuevo. Otras, reposicionar algo preexistente en un nuevo uso. Hay muchos ejemplos de medicamentos y tecnologías innovadoras que eran todo menos nuevas.

Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico (AAS) fue sintetizado a finales del siglo XIX y desde entonces, ha tenido un amplio uso como analgésico y antipirético. En realidad, este uso es muy anterior, ya que la corteza o las hojas de sauce (*salix*), de donde fue aislado, ya eran usadas con estas finalidades por los antiguos egipcios,

los sumerios, los chinos y en las culturas amerindias, y también se recogían en el *Corpus hippocraticum*.

En 1971, se demostró en laboratorio que el AAS inhibía la producción de prostaglandinas y tromboxanos (Vane 1971), abriendo potenciales puertas a su uso como antiagregante plaquetario en las patologías isquémicas. Sin embargo, no fue hasta 1985 cuando, tras la publicación de ensayos clínicos como el ISIS-2 (ISIS-2 Collaborative Group 1988) y revisiones sistemáticas como las de la Antiplatelet Trialists Collaboration en 1994, se generalizó su uso en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y, a bajas dosis, en la prevención de la cardiopatía isquémica. Un uso innovador de un viejo tratamiento que, probablemente, ha evitado millones de infartos y muertes.

Los resultados ofrecidos por los ensayos clínicos en humanos pueden considerarse como una frontera tecnológica: el máximo resultado (eficacia) alcanzable con una tecnología/medicamento en un contexto ideal. En cierta forma, el mejor resultado posible si los centros sanitarios a los que vamos habitualmente trabajaran como se trabaja en los ensayos: con una estricta selección de pacientes, rígidos protocolos y un seguimiento extremo, incluyendo una elevada adherencia al tratamiento (además de que la mayor parte de los ensayos se realizan en centros muy especializados en la patología estudiada).

En la práctica, hay una gran distancia entre la frontera de eficacia, definida por el ensayo clínico de un medicamento, y la realidad en cada centro sanitario ordinario. Los potenciales candidatos pueden no recibir asistencia (no tener cobertura sanitaria, no acudir a un centro sanitario). Un medicamento eficaz puede no ser prescrito (o prescrito a pacientes no idóneos, o a dosis inadecuadas o durante un tiempo insuficiente. Y los pacientes pueden no tomarlo (adherencia). Usamos el término efectividad (en lugar de eficacia), para referirnos a los resultados beneficiosos que se alcanzan con una tecnología en contextos reales.

En el cuadro 2.1 se muestran los resultados de eficacia de los ensayos fase 3 de las vacunas frente a la covid autorizadas en algún país del mundo hasta junio de 2022. La eficacia frente a infección —muy dependiente del momento de realización del ensayo (la

mayor parte son previos al predominio de la variante ómicron)—varía entre el 93 y el 51% según vacunas.

Realizados con distintos criterios de reclutamiento, distintos contextos, diferentes incidencias en cada país, diferentes variantes predominantes y diferentes momentos de evolución de las oleadas covid, no son datos comparables entre sí. Pero ofrecen una idea de la existencia de importantes diferencias en eficacia entre vacunas y, por tanto, de los resultados poblacionales que podrían esperarse con cada una si la práctica diaria de los lugares donde se han empleado replicara con exactitud los procesos empleados en los ensayos clínicos.

La práctica ordinaria, sin embargo, ha sido muy diferente en diferentes países. Y las cifras de eficacia de las vacunas pueden haber acabado en cifras de efectividad muy diferentes simplemente —y sin considerar otros factores— por el grado de cobertura vacunal alcanzado (gráfico 2.1).

Por ejemplo, en Israel, un país en el que solo se ha empleado la vacuna Comirnaty (eficacia: 91%) y ha vacunado al 66% de su población, la efectividad vacunal en la población, simplificando otros factores, sería $(0,91 * 0,66)$ del 60%, muy lejos del 91% de eficacia mostrado por esa vacuna en los ensayos clínicos. En Portugal, que como España ha empleado diferentes vacunas —sobre todo las de mRNA, pero también las de adenovirus autorizadas en la Unión Europea— podríamos presumir una eficacia media del 85%. Pero dada su elevada cobertura de vacunación (87,3%) la efectividad poblacional se situaría en torno al 75%, 15 puntos superior a la de Israel pese a que, en promedio, la eficacia de las vacunas utilizadas fuera algo menor.

Las organizaciones sanitarias se esfuerzan constantemente en desarrollar dos objetivos complementarios: 1) desplazar la frontera de la eficacia mediante la innovación tecnológica, 2) reducir la distancia entre la efectividad en la poblacional real y esa frontera —entre la efectividad y la eficacia— mediante la innovación organizativa y la buena gobernanza de los servicios sanitarios.

De hecho, usamos el término «efectividad» cuando nos referimos a la distancia de la realidad a la frontera tecnológica hablando de un tratamiento o una vacuna. Sin embargo, cuando para lo mismo nos referimos a organizaciones sanitarias (u otros proveedores

CUADRO 2.1: Eficacia frente a infección de las vacunas covid autorizadas en algún país en los ensayos fase 3

Vacuna	Tipo	Fabricante	Eficacia	País de origen
Spikevax	mRNA	Moderna	93%	EE. UU.
Sputnik 5	Ad5, Ad26	Gamaleya Research Institute	92%	Rusia
Abdala	Proteínas	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	92%	Cuba
Comirnaty	mRNA	Pfizer-BioNTech	91%	EE. UU., Alemania
Nuvaxovid	Proteínas	Novavax	90%	EE. UU.
QazVac	Virus inactivados	Research Institute for Biological Safety Problems	82%	Kazajstán
Zifivax	Proteínas	Anhui Zhifei Longcom	78%	China
BBIBP-CorV	Virus inactivados	Beijing Institute of Biological Products, Sinopharm	78%	China
Vaxzevria	Ad5	AstraZeneca	76%	Reino Unido, Suecia
Wuhan vaccine	Virus inactivados	Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm	73%	China
Ad26.COV2.S	Ad26	Johnson & Johnson	72%	EE. UU.
Soberana 2	Proteínas	Instituto Finlay de Vacunas	71%	Cuba
Covifenz	Proteínas	Medicago, GSK	70%	Canadá
ZyCoV-D	DNA	Zyklus Lifesciences	67%	India
Covaxin	Virus inactivados	Bharat Biotech	65%	India
Convidecia	Ad5	CansinoBio	58%	China
CoronaVac	Virus inactivados	Sinovac	51%	China

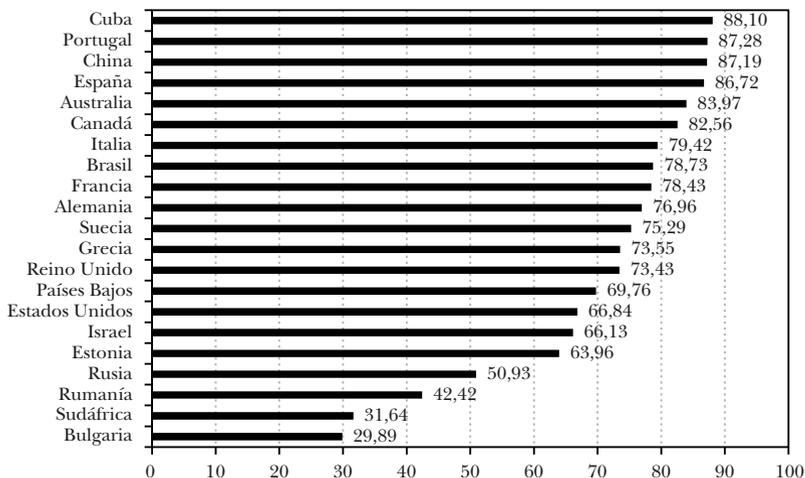
Nota: Ad: Adenovirus. Existen otras vacunas que recibieron autorizaciones de emergencia en diferentes países sin haber completado los ensayos fase 3 y/o con resultados de eficacia no publicados: Aurora-Cov y Covivac (país de origen: Rusia), Spikogen, Noora y COVIran Barekat (Irán), Soberana Plus y NVSI-06-07 (Cuba), Dynavax (Taiwan), Kconeovac (China), Turkovac (Turquía). No se incluye Valneva (Francia), una vacuna de virus inactivados autorizada por la European Medicines Agency (EMA) para su uso en la Unión Europea (UE) basándose en un estudio de inmunogenicidad frente a Vaxzevria, pero que no ha publicado datos de eficacia frente a placebo.

Vacunas autorizadas en la UE: Spikevax, Comirnaty, Nuvaxovid, Vaxzevria y Ad26.COV2.S.

Fuente: Zimmer *et al.* (2022).

de atención de salud) usamos el término «calidad». Así, podríamos decir que las campañas vacunales de Cuba, Portugal, China o España han sido de mayor calidad que las de Bulgaria, Sudáfrica, Rumania o Rusia. No —o no solo— por la vacuna empleada, sino —y sobre todo— por su cobertura.

GRÁFICO 2.1: Personas vacunadas con pauta completa en diferentes países
(porcentaje)



Fuente: Global Change Data Lab (2022).

En la práctica este concepto de calidad implica que todas las organizaciones —en contextos similares— deberían aproximarse a la efectividad de las organizaciones que mejores resultados obtienen. En el —muy simplificado— ejemplo de las diferencias en cobertura vacunal entre países, la innovación organizativa y la buena gobernanza de la campaña de vacunación tendrían el papel de acercar los resultados de todos los países a los de los países que han mostrado que se pueden obtener coberturas cercanas al 90% de la población.

Obviamente, las organizaciones sanitarias se desenvuelven en contextos muy diferentes, con poblaciones, culturas, sociedades y regímenes diferentes. Hacer lo mismo puede no dar los mismos resultados. La innovación organizativa y la gobernanza de los servicios sanitarios tiene mucho de contextual: de hacer lo que es más adecuado en cada entorno concreto. Pero de eso es de lo que hablamos cuando nos referimos a calidad.

Otro ejemplo de este tipo sería la cobertura de dosis de recuerdo por comunidades autónomas en España. Las cifras en mayores de 60 años de casi todas las comunidades (con alguna excepción)

superan el 90% (junio 2022). Pero en el grupo de 50-59 años, las cifras de cobertura oscilan entre las que rondan el 95% (Principado de Asturias, Galicia) y las que apenas superan en 2 o 3 puntos el 70% (Andalucía, Illes Balears, Comunidad de Madrid, Región de Murcia). Demasiada diferencia para no valorarla en términos de calidad.

En el caso de la campaña de vacunación, ha habido intervenciones de innovación organizativa muy visibles en nuestro país. De información y de comunicación de salud pública, en las formas de organizar la vacunación masiva (vacunódromos, citas por SMS, etc.), la priorización por grupos de riesgo o el registro poblacional, incluyendo la emisión de certificados de vacunación.

Mucha gente no quiere vacunarse, entre otras razones, por miedo a los efectos secundarios, por desconfianza en torno al proceso de vacunación o porque niegan la efectividad de la vacuna e incluso la existencia del propio virus (Wiysonge *et al.* 2022).

La falta de adherencia a la vacunación está impulsada por fallos en la demanda (la gente no acude a su centro de vacunación), o por fallos en la oferta (la organización de la campaña de vacunación). Todas estas razones tienen un componente individual que, bajo el marco teórico de la economía conductual, puede analizarse y utilizarse para aumentar la tasa de vacunación (Jiménez y Abellán 2021).

2.2. Comprender la pandemia del coronavirus covid-19 a través de los datos

2.2.1. Sistemas de Información Internacionales

Sistemas de información y datos epidemiológicos

Durante la pandemia del coronavirus covid-19, hemos sido testigos de cómo las decisiones en materia sanitaria marcaban la agenda política, económica y social de los países. Estas decisiones se han tomado de acuerdo con los datos que se iban conociendo sobre incidencia acumulada, ocupación de camas en hospitales, muertes o tasas de vacunación. A lo largo de este tiempo, se ha puesto en evidencia la importancia de disponer de buenos

datos y sistemas de información, no sólo para la toma de decisiones por parte de los gobiernos, sino también para informar al ciudadano sobre el control y manejo de la pandemia.

La disponibilidad de datos epidemiológicos robustos y precisos, en las primeras etapas de una pandemia, resulta vital para orientar la toma de decisiones en salud pública. El análisis de los registros de información epidemiológica nos permite estudiar la transmisibilidad, las posibilidades de propagación geográfica, las formas de transmisión y los distintos factores de riesgo de la infección, proporcionando un punto de partida para la modelización epidemiológica que guíe la planificación de las medidas de respuesta y contención de la enfermedad. La información en abierto, continua y detallada proporcionada en tiempo real es crucial para decidir cómo y dónde actuar.

En la gestión de la pandemia de la covid-19, la información diaria ha sido expuesta en repositorios y paneles gráficos de libre acceso desarrollados por múltiples organismos, agencias o instituciones nacionales e internacionales. Estos paneles contienen información, presentada mediante mapas, figuras y tablas, relacionada con la evolución de la pandemia y actualizada periódicamente.

El primer panel de datos covid-19 fue elaborado por el Center for Systems Science and Engineering (CSSE 2021) de la Johns Hopkins University (JHU) en los Estados Unidos (imagen 2.1). El panel de datos se compartió públicamente el 22 de enero de 2020. Fue el primer sitio web en agregar y publicar cifras de casos y muertes, casi en tiempo real: cada vez que un país actualizaba su recuento, los números aparecían en el panel. Los datos y gráficos eran fáciles de interpretar y estaban accesibles para cualquier persona. A pesar de que muchos datos estaban incompletos, eran las medidas más representativas de la pandemia en ese momento. El panel de la JHU resultó, en particular para los expertos en salud pública, una herramienta clave para rastrear los brotes de covid-19 (Dong, Du y Gardner 2020). El panel de la JHU fue utilizado también por los medios de comunicación para informar de los puntos críticos y tendencias de la covid-19.

Después del lanzamiento del panel de la JHU, instituciones como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidense y la Organización Mundial de la Salud

IMAGEN 2.1: **Panel de datos del covid-19 de la Johns Hopkins University (JHU)**



Fuente: CSSE (2021).

(OMS) lanzaron sus propios paneles web con datos covid-19. Otras organizaciones, países y universidades siguieron su ejemplo. El cuadro 2.2 recoge una selección de los principales paneles con datos covid-19 de acceso libre a través de Internet. A medida que estos paneles han proliferado, los usuarios se han acostumbrado a acceder cómodamente a información actualizada y fácil de entender.

Con el tiempo la OMS se erigió como el principal repositorio de datos a nivel internacional. La OMS recopila los datos acogién-dose a lo acordado en la International Health Regulations de 2005 (OMS 2006). Un instrumento jurídicamente vinculante de derecho internacional que tiene como objetivo la colaboración internacional. La OMS estructuró su información en tres tipos de indicadores (OMS 2020b):

- Epidemiológicos: número de casos, recuperados, activos y muertes.
- Gestión sanitaria: pruebas realizadas, hospitalizaciones, ingresos en unidades de cuidado intensivo, vacunación.
- Impacto socioeconómico: cierre de negocios y escuelas, movilidad, viajes internacionales, etcétera.

CUADRO 2.2: Principales paneles de covid-19 de acceso libre a través de Internet

Dirección web	Organismo / Institución
https://covid19.who.int/	World Health Organization
https://coronavirus.jhu.edu/map.html	Johns Hopkins University
https://ourworldindata.org/coronavirus	University of Oxford
https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home	Centers for Disease Control and Prevention
https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_tracker/	London School of Hygiene and Tropical Medicine
https://www.healthdata.org/covid	The Institute for Health Metrics and Evaluation
https://covid-statistics.jrc.ec.europa.eu/	European Commission
https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html#global-overview-tab	European Centre for Disease Prevention and Control (National Containment measures)
https://cnecovid.isciii.es/covid19/	Centro Nacional de Epidemiología (España)
Medios de comunicación	
https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html	The New York Times
https://ig.ft.com/coronavirus-chart/	Financial Times
https://www.rtve.es/noticias/20211216/mapa-del-coronavirus-espana/2004681.shtml	Radio Television Española (RTVE)

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de noviembre de 2021.

El panel de la OMS sorteó muchas dificultades para poder llevar a cabo su papel de vigilancia mundial. En noviembre de 2020, la Oficina Regional de la OMS para Europa diseñó y administró una encuesta cualitativa para evaluar las lecciones aprendidas en la implementación exprés de sistemas de información sanitaria en el contexto de la pandemia de la covid-19 (Ivanković *et al.* 2021). Solo 19 países cumplimentaron la encuesta, España no participó. Los encuestados coincidieron en que la disponibilidad de datos de calidad es uno de los signos de sistemas de salud maduros, pero para ello se necesita una financiación adecuada y registros sanitarios digitalizados centrados en las personas, con seguimiento desde el nacimiento a la muerte, respetando los derechos de privacidad (Negro *et al.* 2021).

La detección de casos, las definiciones, las pruebas diagnósticas, la notificación de casos y los tiempos de retraso (por ejemplo, el tiempo hasta la notificación del caso y el tiempo hasta la notificación de las muertes) difieren entre países, territorios y áreas. Estos factores, entre otros, influyen en los datos publicados con una subestimación o sobreestimación de los casos reales. Durante los primeros meses de vida de los paneles covid-19, los departamentos de salud de los diferentes países, incluso regiones, no habían acordado protocolos uniformes para la recopilación de los datos. Por ejemplo, algunos departamentos notificaban muertes probables no verificadas, y no todos consideraban el mismo tipo de pruebas positivas en el recuento de casos, etc. Los casos reportados, aunque provenían de fuentes oficiales, no siempre mostraban el verdadero alcance de la propagación del virus⁶.

Frente a la discutible comparabilidad de datos asociados a los contagios de covid-19, las estimaciones del exceso de muertes proporcionan información no sesgada sobre la carga real de la enfermedad. El exceso de mortalidad se refiere al incremento en el número de muertes por todas las causas por encima de lo que podría observarse en condiciones «normales».

En abril de 2020, respondiendo a la demanda de datos comparables sobre la crisis sanitaria, el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) junto con la OMS se coordinaron con el EuroMomo⁷ para establecer los primeros indicadores de «exceso de mortalidad», para los Estados miembros de la Unión Europea. EuroMoMo es una actividad europea de seguimiento de la mortalidad desarrollada por el Statens Serum Institut de Dinamarca, su objetivo es detectar y medir el exceso de muertes relacionadas con la gripe estacional, las pandemias y otras amenazas para la salud pública. Los datos disponibles son resumidos mediante gráficos en el mismo portal EuroMoMo (Statens Serum Institut, SSI 2022), en el portal de estadísticas europeas Eurostat

⁶ Muchos países y regiones restringieron los viajes desde determinados orígenes en función de la tasa de positividad de dicho país. Pero la tasa de positividad es una métrica derivada de las pruebas, y los volúmenes y tipos de pruebas tienen mucha variabilidad entre agentes notificadores.

⁷ Las siglas MoMo son el acrónimo de *monitorizar la mortalidad*.

(2022b) y en *Our World in Data*, de la Universidad de Oxford (Global Change Data Lab 2022).

Fuera de Europa destacan el panel del CDC estadounidense (CDC 2021) y el análisis gráfico para 100 países de la publicación *The Economist* (2021) con datos de Human Mortality Database, la colaboración de la Universidad de Berkeley y el Instituto Max Planck en Alemania, y el World Mortality Dataset.

Datos genómicos de covid-19

La iniciativa *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) es reconocida como una plataforma que proporciona acceso abierto a datos genómicos de virus pandémicos. Desde sus inicios en 2008, GISAID desempeña un papel esencial en el intercambio de datos entre los centros colaboradores, para fundamentar las recomendaciones del Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Influenza de la OMS.

El 10 de enero de 2020, GISAID ofrecía las primeras secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2, lo cual supuso el pistoletazo de salida para el desarrollo de las primeras vacunas y pruebas diagnósticas.

En su panel de datos de nuevas variantes covid-19, GISAID facilita la epidemiología genómica y la vigilancia en tiempo real que permite controlar la aparición de nuevas cepas virales en todo el planeta (GISAID Initiative 2021). El archivo de datos descargable contiene información actualizada semanalmente sobre el volumen de secuenciación de covid-19, el número y la distribución porcentual de variantes preocupantes por países.

La disponibilidad de un número elevado de genomas de patógenos, permite no solo estudiar la transmisión del virus, sino también la identificación de elementos importantes en su secuencia genética, información vital para el desarrollo de vacunas.

Sistemas de información sobre medidas de respuesta frente a la covid-19

Bajo el paraguas de la Comisión Europea, el ECDC junto con el Joint Research Centre en Bruselas elaboraron una base de datos, de actualización periódica, de medidas de respuesta frente a la covid-19 en 30 países europeos. Las medidas se registran por niveles

siguiendo un sistema de codificación jerárquica. Las medidas se clasifican en siete categorías:

- Distanciamiento físico: medidas destinadas a reducir el contacto entre las personas como el confinamiento, restricciones para reuniones privadas y círculos sociales, restricciones a las reuniones públicas, cierre de espacios públicos (por ejemplo, tiendas y lugares de entretenimiento), cierre del transporte público y el cierre de instituciones educativas (guarderías, escuelas primarias y secundarias, universidades y resto de instituciones de educación superior).
- Medidas de higiene y seguridad: uso de mascarillas, medidas relativas a la desinfección de espacios públicos y medidas para mejorar la seguridad del aire.
- Manejo de casos y cuarentena: intervenciones relacionadas con el manejo de casos de covid-19 y sus contactos tales como rastreo de contactos, aislamiento de casos y cuarentena de personas que han estado en contacto con un caso infectado.
- Asegurar la capacidad de tratamiento: intervenciones tomadas para garantizar una atención adecuada relacionada con covid-19 y no covid-19 (por ejemplo, la telemedicina).
- Medidas generales: la evaluación de riesgos o la activación de equipos de gestión de emergencias.
- Viajes internos: medidas que restringen los viajes y la movilidad dentro de un país.
- Viajes internacionales: medidas que restringen los viajes internacionales (por ejemplo, cierre de fronteras internacionales marítimas, aéreas y terrestres).

En la misma línea, pero cubriendo más de 180 países, la Universidad de Oxford junto con la Blavatnik School of Government propuso cinco índices dinámicos (con valores entre 0-100) de actualización periódica, basados en 23 indicadores que miden el rigor de respuesta de cada gobierno. Entre otros indicadores se incluyen medidas de distanciamiento, restricciones de viajes, cierre de lugares públicos, etc. (Hale *et al.* 2021).

IMAGEN 2.2: Medidas de respuesta frente a la covid-19 del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC)

	Public gathering	Closure of public	Closure of educational institutions	Measures for workplaces	Private gathering	Stay at home recommendations	Stay at home orders	Closure of public transport	Other
 PHYSICAL DISTANCING	Indoor over 50 Indoor over 100 Indoor over 500 Indoor over 1000 Outdoor over 50 Outdoor over 100 Outdoor over 1000 Ban on all events Other	Entertainment venues Gyms sports centres Hotels other Non-essential shops Place of worship Restaurants and cafes Other	Daycare nursery Higher Education Primary School Secondary School Other	Closure of workplaces Change of workplaces Working from home Other	Gatherings Social Circle Other				
 HYGIENE AND SAFETY MEASURES	Protective mask For contacts Closed public spaces Other	Other protective measures All public spaces Closed public spaces Other	Animal pest control and disinfection Disinfection Bleach and other Bleach and other Other	Bleach and other Bleach and other Bleach and other Other	Food and feed safety Other				
 CASE MANAGEMENT AND QUARANTINE	Quarantine For contacts For specific groups Other	Isolation of case Mobile technology Other	Communication to the public Protective measures HCW Other	Communication to the public Protective measures HCW Other					
 GENERAL MEASURES	Communication to the public	Activate incident emergency management system	Intersectoral communication	Communication to healthcare services	General other				
 INTERNATIONAL TRAVEL	Border screening Temperature screening Other	Ban for certain countries	Travel advice	Quarantine for international travellers	Case reporting about conveyances	Total border closure	Other		
 INTERNAL TRAVEL	Travel restrictions Quarantine for international travellers Other	Travel advice	Quarantine for international travellers	Other					
 ENSURING TREATMENT CAPACITY	COVID related care Increase PPE stocks Not applicable Other	Non-COVID related care Increase including non-essential care Other	Other						



Fuente: Lionello et al. (2022).

- Índice de respuesta general del gobierno: utiliza todos los indicadores.
- Índice de contención y salud: combina indicadores de restricciones y cierres con indicadores de pruebas diagnósticas, rastreo de contactos e inversión en vacunas.
- Índice de rigurosidad (*stringency index* en inglés): registra el rigor de las políticas de contención y cierre, además de las campañas de información pública.
- Índice de apoyo económico: medidas como el apoyo a los ingresos y el alivio de la deuda. Se calcula utilizando todos los indicadores de política económica.
- Índice de riesgo de apertura: basado en las recomendaciones de la OMS sobre medidas que deben implementarse antes de relajar las políticas de respuesta a la covid-19.

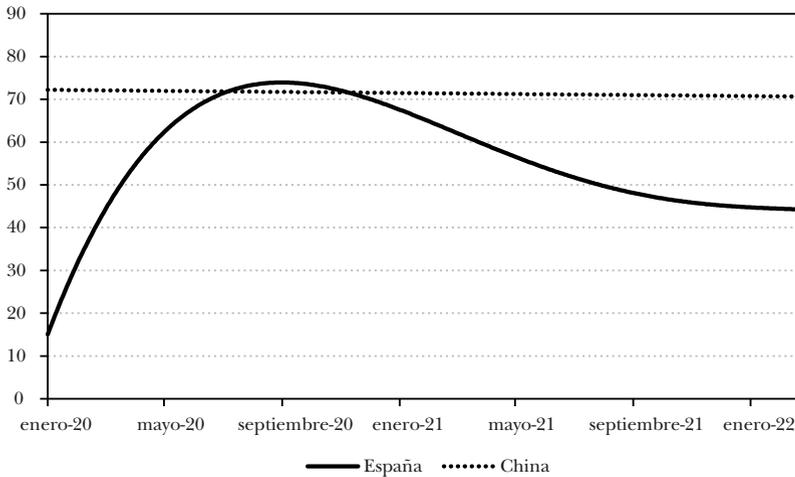
El gráfico 2.2 recoge la comparativa entre China y España en relación al valor del índice de respuesta general del gobierno. Puede observarse que China ha mantenido su nivel de respuesta por encima de los 70 puntos desde mayo de 2020. España, por su parte, presenta altibajos conforme ha ido evolucionando la pandemia. Es importante tener en cuenta que los índices se construyen de acuerdo con las políticas oficiales de cada país, por lo que no reflejan las acciones voluntarias de los individuos, ni tampoco el rigor con el que la población cumplió las normas.

A lo largo de la pandemia los países individualmente han optado por estrategias diferentes, entre países y en el tiempo. Los datos recopilados por el Oxford covid-19 Government Response Tracker (OxCGRT) proporcionan información para tratar esta diferencia entre países como una forma de «experimento natural» con el objeto de determinar los efectos de cada estrategia. Las estrategias de respuestas se pueden clasificar en tres grandes categorías:

Estrategia de inmunidad colectiva (inmunidad de rebaño)

Esta fue la estrategia adoptada inicialmente en los Países Bajos, Alemania, Gran Bretaña, Suecia y los Estados Unidos. Establecieron restricciones para la economía y la sociedad lo más bajas posible. Las reuniones masivas no estaban prohibidas ni había regulaciones estrictas sobre el distanciamiento social. Las autoridades

GRÁFICO 2.2: Evolución del índice de rigurosidad (*stringency index*) durante la pandemia de la covid-19: España frente a China



Fuente: Elaboración propia a partir de Hale *et al.* (2020).

responsables consideraban que bastaba con proteger a las personas especialmente vulnerables (personas con edad avanzada o patologías previas). Para el resto de la población, la infección era aceptada, e incluso buscada. Se esperaba que la mayoría de los infectados mostraría síntomas leves. Con esta estrategia se pretendía conseguir, lo más rápidamente posible, la infección por covid-19 del 60 al 70% de la población, alcanzar la llamada «inmunidad de rebaño». Sin embargo, después de presentarse los resultados del análisis del Imperial College de Londres (Ferguson *et al.* 2020) el 16 marzo de 2020, donde se proyectaban, a dos años, importantes niveles de mortalidad en Gran Bretaña y Estados Unidos, así como una fuerte sobrecarga de los hospitales, el Gobierno británico decretó un confinamiento temporal inmediato. Los Países Bajos y Alemania abandonaron también la estrategia de inmunidad colectiva. Suecia continuó con restricciones mínimas.⁸ Desde

⁸ La ventaja de Suecia radica en la alta proporción de hogares donde reside una sola persona, la gran población residente fuera de las aglomeraciones de las grandes ciudades, y su alto nivel de vida.

el punto de vista del principio de precaución, la estrategia de inmunidad colectiva es desaconsejable debido a las dudas sobre la duración de la inmunidad, el impacto a largo plazo de la enfermedad, y las tasas asociadas de morbilidad y mortalidad.

Estrategia de contención/mitigación

El objetivo principal de esta estrategia es evitar que el sistema sanitario se vea desbordado. Para ello se monitorizan los indicadores de la pandemia, los cuales dirán cuándo y cómo actuar. Sin embargo, por muy eficiente que sea el sistema de información, las órdenes de actuación se implementan tarde, cuando las tasas de transmisión son altas. Por lo tanto, el período de contención tiende a ser más largo, más restrictivo y con mayor impacto social y económico. El deseo posterior de compensar rápidamente estos impactos hace que las tasas de transmisión se disparen de nuevo una vez que se levantan las restricciones, lo que aumenta la probabilidad de nuevas restricciones con la consiguiente pérdida de confianza pública en la eficacia de las medidas. En ausencia de inmunidad, la estrategia de mitigación corre un alto riesgo de conducir a una transmisión persistente, lo que requiere ciclos interminables de restricciones seguidos de su relajación, un patrón que paraliza la economía, el sistema sanitario y la paciencia de los ciudadanos.

Estrategia de supresión total

Su objetivo es el de mantener la transmisión del virus lo más cerca posible de cero. La acción preventiva temprana permite mantener la transmisión bajo control evitando la sobrecarga del sistema sanitario en todos los niveles de atención, incluida la atención de otras enfermedades distintas al covid-19. Esta estrategia la siguieron países como Australia, Nueva Zelanda, Singapur, Corea del Sur o China. Sin embargo, no resulta fácil conseguir la supresión total y mucho menos mantenerla en el tiempo. Además, la ausencia de infecciones en estos países rebajó la presión social por la vacunación. En verano de 2021, mientras el mundo se abría lentamente gracias a la vacuna, los países covid-cero seguían aislados, y cuando empezaron a abrirse sus cifras de contagios se dispararon.

Sistemas de información sobre la recuperación de las economías y las sociedades

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) monitoriza en su panel los esfuerzos de los países por recuperarse de la pandemia. El Panel de Recuperación Covid-19 de la OCDE (2022b) presenta 20 indicadores ordenados en cuatro dimensiones que coinciden con las prioridades que, según los miembros de la OCDE, deben caracterizar la recuperación de las consecuencias económicas de la covid-19.

- La dimensión «Fortaleza» evalúa el impacto de la pandemia en la prosperidad económica de los hogares y las empresas y monitoriza las señales inmediatas de la reactivación de la actividad económica.
- La dimensión «Inclusiva» se centra en cómo la crisis ha afectado a los ingresos y los empleos de los más vulnerables, y si los esfuerzos para la reconstrucción garantizan que las economías y las sociedades crezcan con igualdad de oportunidades para todos.
- La dimensión «Verde» se centra en el progreso hacia el logro de una transición verde centrada en las personas y en los desafíos medioambientales, coherente con los objetivos del Acuerdo de París y la Agenda 2030.
- La dimensión «Resiliente» se centra en los factores que pueden ayudar a los países a resistir mejor la crisis y prepararse para desafíos futuros.

2.2.2. Fuentes de información en España

España tardó en recopilar y presentar datos fiables de la evolución de la pandemia de la covid-19. La descentralización de la gestión de las competencias sanitarias del Sistema Nacional de Salud obstaculizó la presentación de datos homogéneos. Para facilitar la coordinación autonómica, el Gobierno promulga una primera orden ministerial (Orden SND/234/2020), publicada en el BOE el 15 de marzo de 2020, para exigir a las comunidades autónomas información básica sobre contagios, hospitalizaciones y defunciones relacionados con la covid-19. Al no existir una unificación de criterios, los primeros datos sufrieron continuas rectificaciones

y aclaraciones (Urbanos y Meneu 2021), lo que obligó al Ministerio de Sanidad a elaborar una nueva orden en mayo de 2020 (Orden SND/404/2020).

La nueva orden reguló las obligaciones y procedimientos de obtención y comunicación de información en relación con la pandemia. Las unidades de salud pública de las comunidades y ciudades autónomas debían obtener diariamente información sobre los casos sospechosos y confirmados de covid-19 de los servicios de atención primaria y hospitalaria, tanto del sistema público como del privado, así como de los servicios de prevención de riesgos laborales. Esta información se envía al Ministerio de Sanidad a través de la herramienta de vigilancia SiViEs (Sistema para la Vigilancia en España) que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III. Antes de las 12.00 horas de cada día se incorporaba toda la información acumulada y actualizada hasta las 24.00 horas del día anterior.

Los datos se hacían públicos a través del panel covid-19, «Situación de covid-19 en España», del CNE (IRC CNE 2021). El panel presenta, mediante mapas, información sobre tasas de incidencia acumulada a 7 y 14 días, para la población general y para mayores de 65 años, así como la evolución de la curva epidémica (casos diarios) y el número reproductivo instantáneo (R_t).⁹ El panel facilita la descarga de los datos en formato csv.

El CNE advierte que la información del panel en tiempo real puede ser incompleta, contener errores y sufrir retrasos. Muchos hospitales han contabilizaban como pacientes covid-19 a personas con sospechas de tener la enfermedad, aunque luego no se confirmara mediante prueba diagnóstica. Hasta el 11 de mayo de 2020, la fecha asignada al caso de coronavirus era la fecha de hospitalización por covid-19, ocasionalmente sustituida por la fecha de realización de la prueba diagnóstica. Para elaborar sus informes definitivos el ISCIII realiza procesos de depuración, imputación y correlación con otras bases de datos secundarias.

⁹ Número promedio de casos secundarios que cada sujeto infectado puede llegar a infectar en una etapa de tiempo (t).

El gráfico 2.3 muestra la evolución de la incidencia acumulada a 14 días (ia14) entre mayo de 2020 y marzo de 2022. La diferencia de criterio de contabilización de casos al principio de la pandemia impide mostrar una serie completa. La ia14, al igual que el número de hospitalizaciones, gráfico 2.4, y los pacientes en UCI, gráfico 2.5, está relativizada por el total de población de cada comunidad autónoma. Podemos observar fuerte variabilidad entre CC. AA. Por término general, el número de casos muestra su mayor registro en la cuarta y quinta ola, variante ómicron, las hospitalizaciones y la ocupación de las UCI registran su pico entre la primera y tercera ola, salvo en la comunidad canaria. A partir del 14 de marzo de 2022, el Ministerio de Sanidad deja de publicar los datos diarios¹⁰ de contagios, hospitalizados y fallecidos, también las cifras de vacunación. Varias comunidades ya habían dejado de publicar las estadísticas diarias.

La evolución del número de fallecidos por comunidad autónoma se muestra en el gráfico 2.6. El número de fallecidos dibuja perfiles mucho menos suavizados que los anteriores indicadores. Un aspecto importante a lo largo de esta pandemia es la importancia de la edad como factor de riesgo. La exploración de esta variable muestra una distribución muy diferente por intervalos de edad cuando comparamos el número de pacientes contagiados frente al número de pacientes fallecidos. El cuadro 2.3 recoge estas distribuciones diferenciando entre hombres y mujeres.

Durante la primera oleada de la pandemia, las cifras sobre el número de personas infectadas no fueron del todo fiables, pues no a todas las personas con síntomas se les realizaba la prueba diagnóstica, debido a la falta de reactivos de laboratorio. Las tres primeras rondas del estudio de seroprevalencia determinaron que el sistema sanitario solo había detectado el 9,75% de los casos (ISCIII 2020). El gráfico 2.7 muestra una simulación para el total nacional de la diferencia existente, durante la primera ola, entre el número de casos diagnosticados y el número posible de casos no registrados. El estudio de seroprevalencia tuvo una cuarta

¹⁰ Los datos se recopilaban diariamente durante la primera ola de la pandemia, más adelante pasaron a publicarse solo los días laborales.

CUADRO 2.3: Distribución por sexo y edad del número de contagios y número de fallecido por covid-19 en España, enero 2020-marzo 2022

Edad (años)	Número de fallecidos				Número de contagios			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
0-9	14	0,02%	10	0,02%	547.115	10,18%	515.759	8,56%
10-19	17	0,03%	12	0,03%	753.422	14,02%	760.822	12,62%
20-29	79	0,14%	65	0,14%	763.691	14,21%	851.155	14,12%
30-39	213	0,38%	143	0,31%	796.733	14,83%	950.379	15,77%
40-49	750	1,33%	422	0,93%	956.112	17,80%	1.112.268	18,46%
50-59	2.739	4,86%	1.256	2,76%	694.444	12,93%	782.548	12,98%
60-69	7.351	13,04%	2.991	6,57%	410.301	7,64%	442.141	7,34%
70-79	14.538	25,79%	7.355	16,16%	256.228	4,77%	281.782	4,68%
80+	30.648	54,37%	33.241	73,05%	192.870	3,59%	328.419	5,45%
NC	17	0,03%	10	0,02%	1.735	0,03%	1.474	0,02%
Total	56.366	100%	45.505	100%	5.372.651	100%	6.026.747	100%

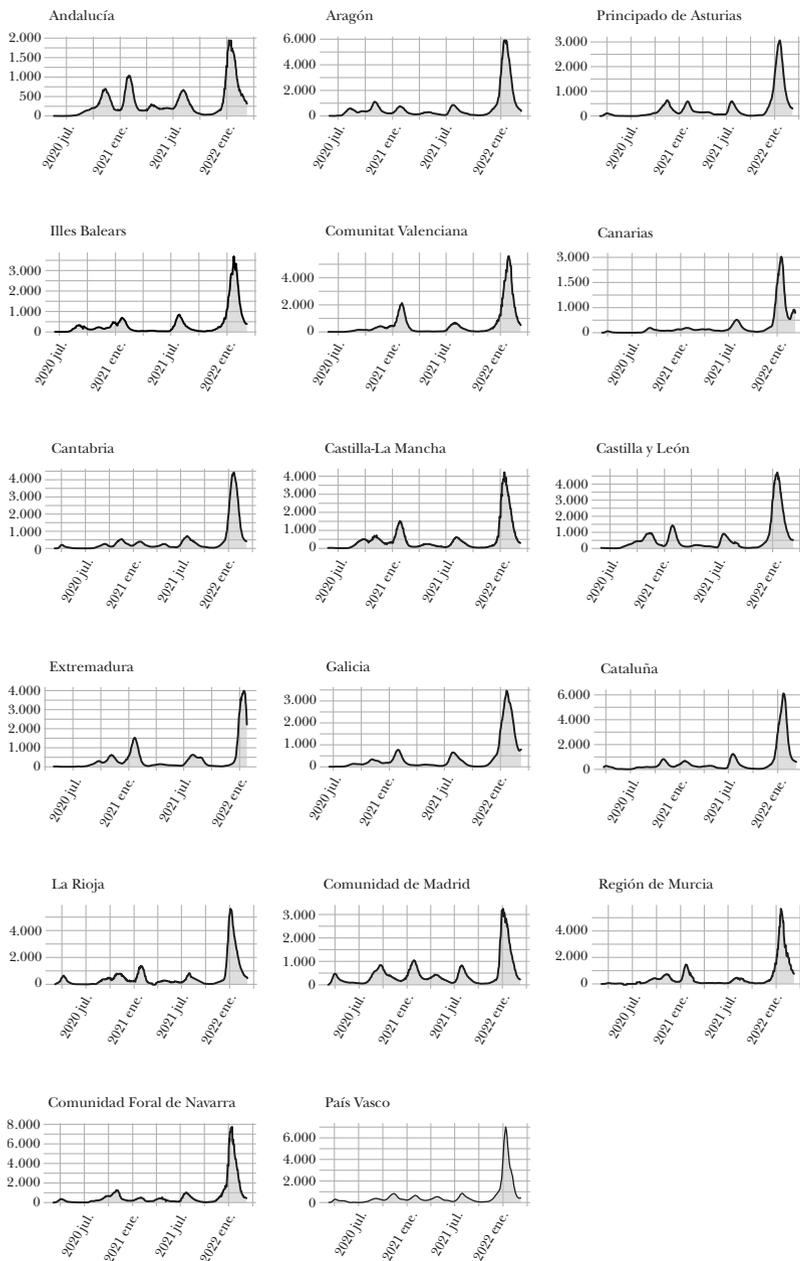
Nota: NC no consta.

Fuente: ISCII CNE (2021a) y elaboración propia.

ronda en noviembre de 2020, registrando mejoras en la capacidad media de diagnóstico durante la segunda ola entre el 60 y el 65%. Durante la tercera ola, entre diciembre de 2020 y febrero de 2021, la capacidad de diagnóstico alcanzó el 70 y 80% a nivel nacional.

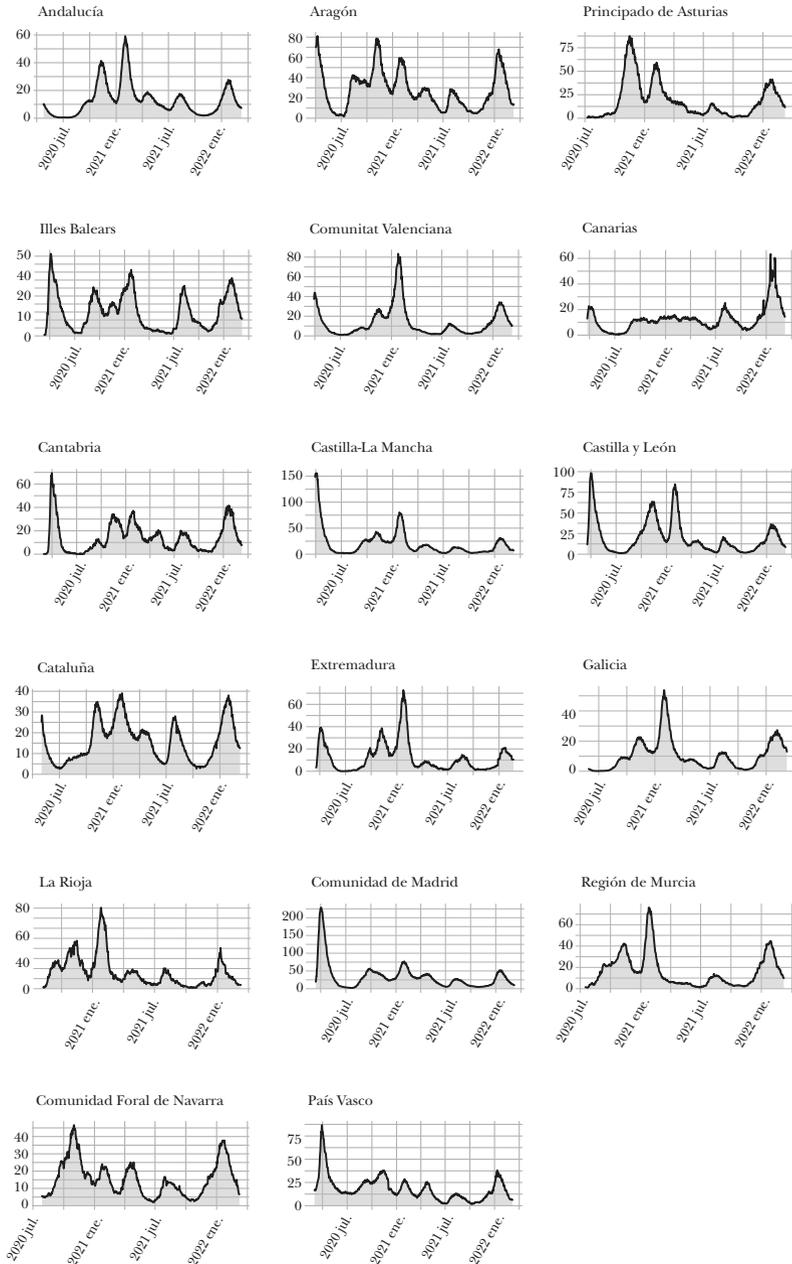
Muchos indicadores y datos se revisaron o incluso dejaron de notificarse: número de casos notificados confirmados por tipo de prueba diagnóstica y los casos recuperados entre otros. La capacidad de diagnóstico entre CC. AA., sobre todo al inicio de la pandemia, no resulta muy homogénea y varía con el tiempo. De acuerdo con el estudio de seroprevalencia, durante la segunda ola, hubo comunidades como Cantabria, La Rioja, Castilla y León y País Vasco que fueron capaces de diagnosticar alrededor del 90% del total de posibles casos mientras que la ciudad autónoma de Ceuta no alcanzó el 50%. No hubo quinta ronda del estudio de seroprevalencia.

GRÁFICO 2.3: Incidencia acumulada de contagios a 14 días por 100.000 habitantes, mayo 2020-marzo 2022



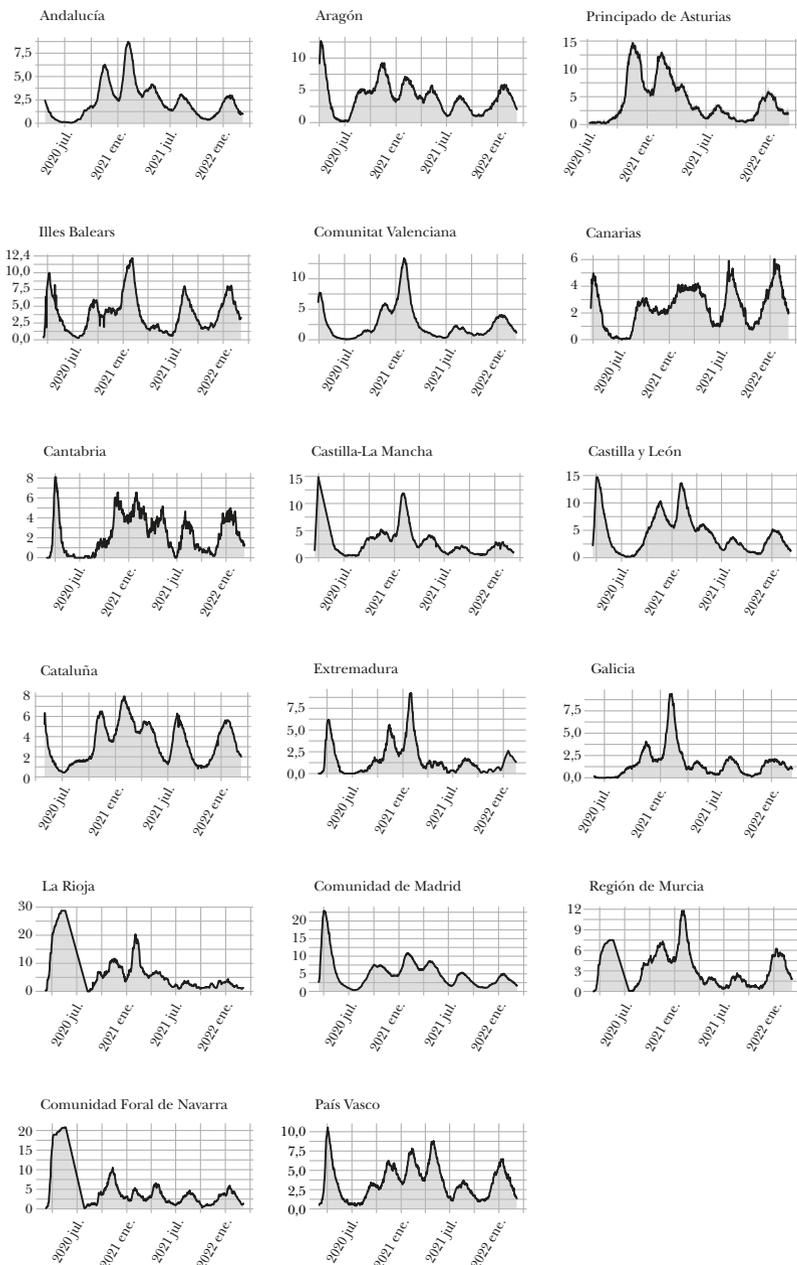
Fuente: ISCIII CNE (2021a).

GRÁFICO 2.4: Hospitalizados covid-19 por cada 100.000 habitantes, mayo 2020-marzo 2022



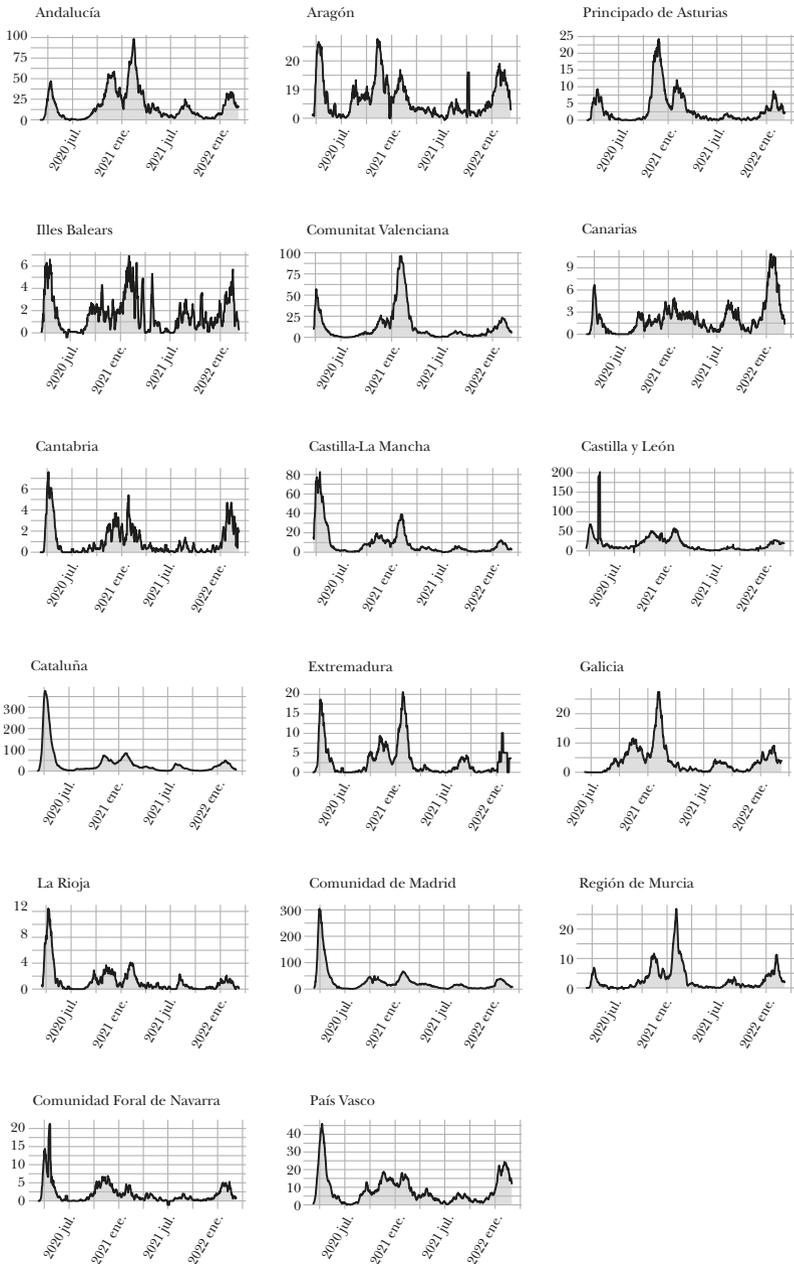
Fuente: ISCIII CNE (2021a).

GRÁFICO 2.5: Pacientes covid-19 en unidades de cuidados intensivos por 100.000 habitantes, mayo 2020-marzo 2022



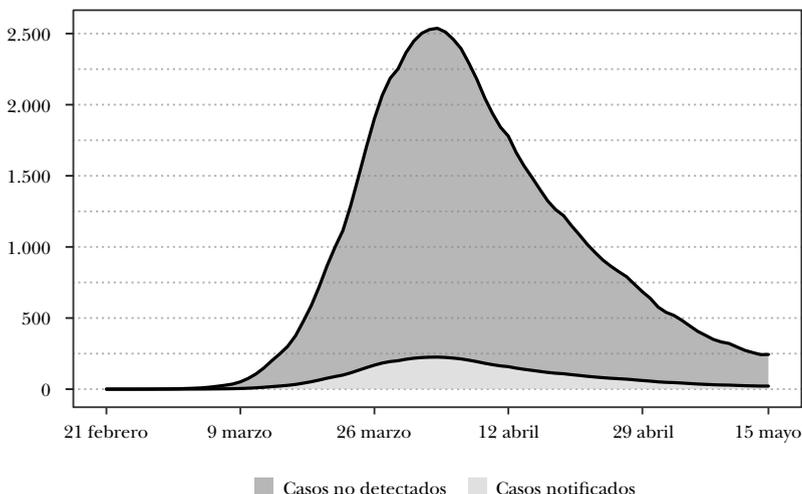
Fuente: ISCIII CNE (2021a).

GRÁFICO 2.6: Media de fallecidos covid-19 últimos 7 días, marzo 2020-marzo 2022



Fuente: ISCIII CNE (2021a).

GRÁFICO 2.7: Simulación de los posibles casos no detectados a partir de los casos confirmados de covid-19, incidencia a 14 días por 100.000 habitantes, 21 febrero 2020-15 mayo 2020



Fuente: Elaboración propia.

Con los datos del CNE, a partir de octubre de 2020 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), donde se encuentran representados el Ministerio y las CC. AA., comenzó a diseñar diferentes «Actuaciones de Respuesta Coordinada para el control de la transmisión de covid-19». Estas actuaciones tenían como objetivo proponer criterios comunes de interpretación de los indicadores básicos de la pandemia con el fin de realizar una evaluación dirigida a detectar niveles de riesgo para la población.

La incidencia acumulada a 7 o 14 días se calcula como

$$\text{Incidencia acumulada en 7 o 14 días} = \frac{\text{Casos confirmados en (7 o 14) días} * 100 \text{ mil}}{\text{número de habitantes}}$$

mientras que el nivel de ocupación de camas de hospitalización y camas de cuidados críticos por casos de covid-19

$$\text{Ocupación} = \frac{\text{Número de camas ocupadas por casos de covid} * 100}{\text{número de camas en funcionamiento}}$$

La evaluación del riesgo es un proceso continuo que sirve para determinar en qué situación se encuentra cada territorio (comunidad autónoma, provincia, isla, municipio, etc.). El cuadro 2.4 recoge los indicadores utilizados para la evaluación del riesgo, así como los umbrales para determinar si el riesgo es muy alto, alto, medio o bajo. Estos umbrales han sido tomados de acuerdo con las consideraciones del ECDC y la Organización Mundial de la Salud.

Con el inicio de la vacunación las características de las infecciones han cambiado con un claro descenso de los casos graves y de la letalidad del virus. Por ello se han realizado continuas revisiones de los indicadores. A modo de ejemplo mostramos los umbrales en octubre de 2020 cuando todavía no había empezado la vacunación y diciembre de 2021 con un 80% de españoles vacunados con la pauta completa. En 2022 dejan de publicarse los informes de actuaciones de respuesta coordinada dejando la decisión de los indicadores de gestión de riesgo en manos de las comunidades autónomas.

Panel MoMo del Instituto de Salud Carlos III

A finales de mayo de 2020, la OMS recogía en su panel de datos un número de fallecidos por coronavirus en España que no se correspondían con los publicados por el Ministerio de Sanidad. Esto se debió a que España había reajustado sus cifras. Resulta habitual que transcurran varios días desde que se produce el fallecimiento hasta que se notifica. Las estadísticas ajustan por dicho retraso, pero muchas defunciones son difíciles de observar, y tardan mucho tiempo en registrarse.

Como vimos en el apartado 2.2.1, una fuente de información complementaria para estimar el número de fallecidos es el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) por todas las causas, también gestionado por el CNE. El MoMo utiliza datos de los registros civiles que se reciben a través del Ministerio de Justicia con una cobertura extensa (del 93% de la población), aunque no completa.

En el ejemplo mostrado en el gráfico 2.8, se presenta la mortalidad observada (línea negra) con el resultado de la mortalidad esperada (línea gris fina), con sus intervalos de confianza al 99% (banda gris). En una situación normal, la mortalidad observada

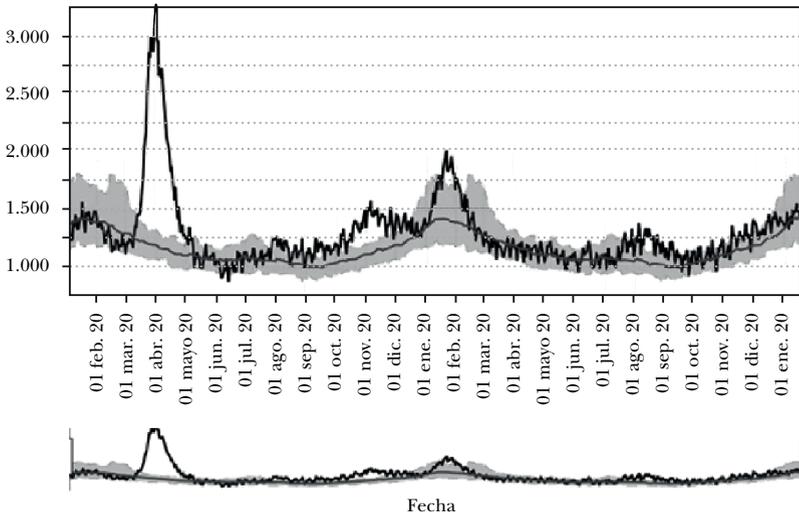
CUADRO 2.4: Indicadores de riesgo para el seguimiento de la pandemia de la covid-19

Indicadores	Valoración de riesgo					Muy alto	Período
	Normalidad	Bajo	Medio	Alto			
BLOQUE I: Evaluación del nivel de transmisión							
T1	Incidencia acumulada de casos diagnosticados en 14 días	≤25	>25 a ≤50	>50 a ≤150	>150 a ≤250	>250	Octubre 2020
T1		≤50	>50 a ≤100	>100 a ≤300	>300 a ≤500	>500	Diciembre 2021
T1'	Incidencia acumulada de casos diagnosticados en 7 días	≤10	>10 a ≤25	>25 a ≤75	>75 a ≤125	>125	Octubre 2020
T3		≤25	>25 a ≤50	>50 a ≤150	>150 a ≤250	>250	Diciembre 2021
T2	Incidencia acumulada de casos de 65 o más años diagnosticados en 14 días	≤20	>20 a ≤50	>50 a ≤100	>100 a ≤150	>150	Octubre 2020
T2		≤25	>25 a ≤50	>50 a ≤150	>150 a ≤250	>250	Diciembre 2021
T2'	Incidencia acumulada de casos de 65 o más años diagnosticados en 7 días	≤10	>10 a ≤25	>25 a ≤50	>50 a ≤75	>75	Octubre 2020
T4				>25 a ≤75	>75 a ≤125	>125	Diciembre 2021
T3	Positividad global de las PDIA por semana	≤4%	>4% a ≤7%	>7% a ≤10%	>10% a ≤15%	>15%	Octubre 2020
T5			>15%	>15%	>15%	Diciembre 2021	
T4	Porcentaje de casos con trazabilidad	>80%	≤80% a >65%	≤65% a >50%	≤50% a >30%	≤30%	Octubre 2020
BLOQUE II: Nivel de utilización de servicios asistenciales por covid-19							
A1	Ocupación de camas de hospitalización por casos de covid-19	≤2%	>2% a ≤5%	>5% a ≤10%	>10% a ≤15%	>15%	Octubre 2020 y diciembre 2021
A1'	Tasas de nuevas hospitalizaciones por covid, por 100.000 habitantes en 7 días	≤5	>5 a ≤15	>10 a ≤30	>30 a ≤50	>50	Diciembre 2021
A2	Ocupación de camas de cuidados críticos por casos de covid-19	≤5%	>5% a ≤10%	>10% a ≤15%	>15% a ≤25%	>25%	Octubre 2020 y diciembre 2021
A2'	Tasa de nuevas hospitalizaciones en UCI por covid, por 100.000 habitantes en 7 días	≤1	>1 a ≤2	>2 a ≤3	>3 a ≤4	>4	Diciembre 2021

Nota: Pruebas para el diagnóstico de infección activa (PDIA) como PCR o pruebas de antígenos.

Fuente: Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta (2021).

GRÁFICO 2.8: Panel de Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo), España enero 2020-enero 2022



Nota: Defunciones observadas (negro) y defunciones estimadas (gris fina), con el intervalo de confianza al 99% (banda gris).

Fuente: ISCHII CNE (2021b).

debería mantenerse dentro de dicha banda y solo salir de ella muy puntualmente.

La existencia de períodos en los que la mortalidad observada se mantiene fuera de la banda de confianza es indicativa de patrones de mortalidad anómalos. La semana del 30 de marzo al 5 de abril fue la que registró más defunciones, con 20.575 personas fallecidas, un 154,6% más que en la misma semana de 2019. Las estimaciones de mortalidad esperada se realizan mediante modelos restrictivos de medias históricas de la mortalidad en años anteriores.

Monitorizar la concentración de SARS-CoV-2 en aguas residuales

La vigilancia microbiológica en aguas residuales puede utilizarse también como indicador epidemiológico para la detección de la circulación de virus en la población. Las experiencias de utilización de esta herramienta han demostrado su valor, incluso cuando la prevalencia de la covid-19 presenta niveles bajos.

El proyecto VATar-covid-19 del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO) registró las concentraciones del ARN del virus en las aguas de entrada en una muestra de estaciones depuradoras (EDAR). La web del MITECO publicaba los datos semanalmente (MITECO 2022).

Desde su puesta en marcha en julio de 2020, el VATar-covid-19 permite muestrear y analizar semanalmente las aguas residuales en la entrada de las EDAR. Los buenos resultados de esta fuente de datos como indicador de la evolución de la pandemia llevaron a la Comisión Europea a recomendar en marzo de 2021, UE 2021/472, un enfoque común para vigilar la presencia del SARS-CoV-2 y sus variantes en las aguas residuales de los países de la unión.

Monitorizar el impacto económico de la pandemia de la covid-19

El impacto en la actividad económica de la situación sanitaria provocada por la covid-19 y las medidas de contención adoptadas tiene su reflejo en las estadísticas económicas oficiales. Los indicadores de coyuntura permiten comprender la situación previa y ofrecen información sobre la evolución, tanto de los aspectos generales como sectoriales de la economía española. El panel de Datos Económicos del Instituto Nacional de Estadística (INE 2022a) muestra la evolución de estas magnitudes.

El panel del INE se organiza en dos grandes apartados:

- Indicadores de coyuntura: con un total de 11 índices relacionados con la evolución de los precios, el PIB, la actividad empresarial y la producción.
- Indicadores de confianza empresarial: información de carácter trimestral sobre la visión que tienen los responsables de las empresas sobre la situación y expectativas de sus negocios.

Como estadística experimental, todavía en desarrollo, el INE también publica información coyuntural sobre la evolución de la demografía de empresas empleadoras, así como sobre los trabajadores autónomos.

Se muestran tablas para cada trimestre, con altas, permanencias, reactivaciones y bajas laborales, nacionales y por CC. AA.

También se presentan mapas con datos municipales con las tasas netas de crecimiento, tasas de unidades legales en expediente de regulación temporal de empleo (ERTE), tasas de altas de unidades legales y tasas de bajas.

Por su parte el Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital resume en sus informes anuales de Situación de la Economía Española el escenario macroeconómico del país, completando los datos del INE con datos del Banco de España, Ministerio de Seguridad Social, Agencia Tributaria y BBVA Research, entre otras fuentes.

2.2.3. El papel de las publicaciones científicas

La comunidad científica reaccionó rápidamente frente al covid-19. A finales de 2020 ya habían más de 18.000 trabajos publicados, unos 12.600 en revistas científicas y más de 6000 en servidores *preprints* (Fraser *et al.* 2021). Seis meses más tarde ya se disponía de más de 125.000 publicaciones científicas relacionadas con la covid-19, un 25% de las mismas en repositorios *preprints*.

Un artículo científico suele tardar entre seis meses y un año en ver la luz, dado que precisa de una revisión por pares (dos o tres expertos), la incorporación de cambios y la maquetación. Para dar salida a tal volumen de publicaciones las editoriales tuvieron que acelerar el proceso de revisión.

Acelerar el proceso de revisión conlleva una inadecuada evaluación de la validez y relevancia del trabajo. En esta proliferación de publicaciones se mezclan trabajos mal planteados o ejecutados, que llevan a conclusiones erróneas, con otros mejor desarrollados, sin sesgos y que proporcionaban resultados de ayuda para la toma de decisiones en un contexto de tanta incertidumbre.

A continuación, analizamos los datos de los años 2020 y 2021 recogidos por Dimensions, plataforma de Digital Science que incluye una base de publicaciones científicas, que van desde artículos publicados en revistas académicas, libros y capítulos de libros, hasta *preprints* y actas de congresos. De acuerdo con esta plataforma, en estos dos años (2020-2021) se publicaron 646.292 trabajos en cuyo título figuran los términos «covid-19» o «SARS-CoV-2» (Digital Science 2022).

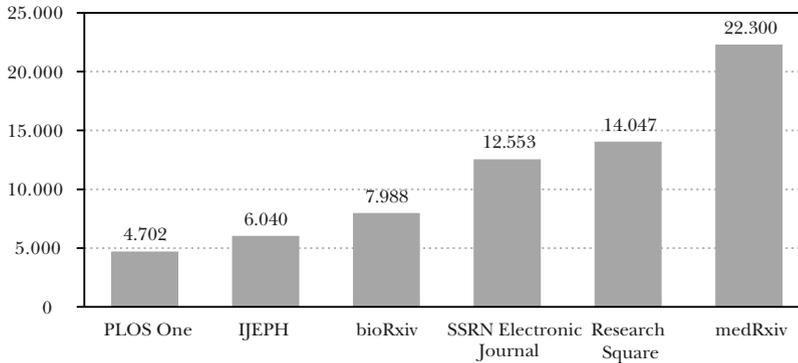
Dichas publicaciones recibieron más 7,2 millones de citas, con una media de 12 citas por trabajo. El área de conocimiento de la mayoría de las publicaciones fue «Medical and Health Science», un 59,58% de las publicaciones pertenecen a esta área. El tipo de publicación elegido 81,78% fue el artículo en revista frente a un 1,4% en *preprint*. El 82,84% de las publicaciones fueron de acceso abierto (*open access*).

El compromiso de muchas editoriales comerciales durante la pandemia fue la razón de este elevado porcentaje de publicaciones de acceso abierto (Belli *et al.* 2020). La ciencia en abierto es la mejor manera de enfrentar emergencias globales como la pandemia de la covid-19. Sin embargo, resulta un peligro para la manipulación por falsos gurús y medios de comunicación sensacionalistas no suficientemente especializados, que buscan titulares impactantes.

La gran cantidad de *preprints* favoreció la difusión de muchos trabajos que no cumplían con los estándares del proceso científico. La publicación inmediata o *preprint* es una versión no definitiva de un trabajo que no ha pasado por el proceso de revisión de calidad. Ya en epidemias anteriores relacionadas con los virus del Zika y el Ébola, los *preprints* incidieron en la velocidad con la que aparecía la información. El gráfico 2.9 muestra la distribución de las fuentes de publicación más habituales. El repositorio de *preprints* medRxiv destaca en el primer lugar de publicación de trabajos científicos sobre covid-19. Le siguen otros tres repositorios *preprints* (Research Square, SSRN Electronic Journal y bioRxiv), en quinto y sexto lugar dos revistas *open access* muy cuestionadas por su rápido proceso editorial y su elevado coste.

Los riesgos evidentes de publicaciones no sometidas a la revisión de expertos es que no impiden la publicación de trabajos mal planteados, mal ejecutados o con conclusiones erróneas, y lo que es peor, con intereses particulares. Un *preprint* de 5 de marzo, retirado unos días más tarde, alcanzó la astronómica cifra de más de 15.000 puntos de impacto en Altmetric. Mantenía que el nuevo virus se parecía mucho al del VIH, sugiriendo teorías conspirativas (González López-Valcárcel *et al.* 2020a). Para cuando se retiró, la información ya había contaminado las redes sociales y muchos medios de comunicación.

GRÁFICO 2.9: Fuente de publicación más habitual de los trabajos científicos con las palabras SARS-CoV-2 o covid-19 en el título: período 2020 y 2021



Fuente: Elaboración propia.

2.3. Recursos basados en el conocimiento de los sistemas de salud: salud pública, prevención e intervenciones no farmacológicas

2.3.1. Modelos matemáticos y salud pública

Cuando surgen pandemias como la de la covid-19, resulta de vital importancia entender cuanto antes cómo se propaga la enfermedad y cuál será el probable curso temporal de la misma. Con la ayuda de la modelización matemática y basándose en los conocimientos previos de otras epidemias, los sistemas de salud pública pueden estudiar *a priori* qué medidas pueden ser eficaces para frenar la enfermedad, cuándo implementarlas y a quién deben involucrar.

Con el objeto de mitigar los efectos de la covid-19, tanto sanitarios como económicos, la modelización matemática ha sido ampliamente utilizada. La mayoría de los países han creado sus propias redes de expertos en modelización de la covid-19, expertos que aúnan su formación multidisciplinar para proporcionar respuestas sobre la propagación de la enfermedad. Los distintos modelos propuestos y sus proyecciones y pronósticos han recibido una atención sin precedentes. Debido a las diferentes estrategias

de modelización, supuestos subyacentes, conjuntos de datos disponibles y características de la región y período de tiempo que se modeliza, las predicciones han variado ampliamente, causando confusión entre los ciudadanos. Esta variabilidad de resultados puede parecer contradictoria, pero esa es una parte intrínseca de cómo operan los modelos

En primer lugar, al principio de la pandemia, los investigadores se focalizaron en los aspectos biomédicos y epidemiológicos del patógeno. A medida que la pandemia avanza se empezaron a modelizar las diversas estrategias de intervención y control,¹¹ a pronosticar la tasa de incidencia de la epidemia, la tasa de hospitalización y la tasa de mortalidad, a evaluar las necesidades de recursos médicos para tratar a los pacientes y a intentar adelantar las consecuencias de un cambio de comportamiento individual y colectivo frente a las medidas de salud pública. Una vez que la pandemia comienza a controlarse, los modelizadores buscan estimar resultados relacionados con la recuperación y con los impactos a largo plazo de la pandemia.

Los modelos matemáticos en epidemiología sirven para predecir, pero siempre a corto plazo. Estos modelos nos permiten encontrar asociaciones, pero también evaluar las políticas de gestión de la pandemia. Utilizando el método científico, se trata de aprender de los datos para explicar qué ha pasado y aconsejar sobre decisiones políticas.

Desde el comienzo de la pandemia, los modelos matemáticos han sido una fuente de controversia continua. Debido a la falta de acierto en algunas predicciones, se les ha culpado de infundir miedo en la población. No debemos olvidar que hay cuatro factores fundamentales que afectan a la capacidad de acierto de los modelos. El primer factor está relacionado con los datos, si los datos no son buenos, tampoco las predicciones pueden serlo. El segundo factor es la calidad de los modelos, no olvidemos que los modelos son versiones simplificadas de la realidad. Si no capturan bien la realidad, no van a ser buenos prediciendo. El tercer

¹¹ Al ser una enfermedad desconocida, las intervenciones farmacéuticas todavía no estaban evaluadas y, por lo tanto, las intervenciones no farmacéuticas son las más apropiadas.

factor es la elevada sensibilidad de las predicciones, variaciones muy pequeñas en los parámetros del modelo hacen que las predicciones se abran en abanico. El cuarto factor es que la mayoría asume que las normas y el comportamiento en el futuro serán como hoy, pero eso no ocurre. Continuamente cambian los comportamientos. Incluso el propio anuncio de una nueva recomendación hace que cambie nuestro comportamiento de forma anticipada. Con los modelos matemáticos a lo más que podemos aspirar es a obtener predicciones, pero siempre a corto plazo.

Modelos para simular el curso de una enfermedad: del modelo SIR al ajuste de funciones Gaussianas

De acuerdo con el método utilizado los modelos pueden clasificarse en modelos basados en métodos estadísticos que aprenden de los datos (número de casos, mortalidad y tasa ocupación de los hospitales), y modelos mecanicistas que parten de un marco teórico, en este caso epidemiológico, suficiente como para entender la evolución de la epidemia. Pese a que los primeros modelos son un área de investigación muy activa en la que se han desarrollado una amplia clase de técnicas, que incluyen métodos de series temporales, técnicas bayesianas e inteligencia artificial, los segundos modelos son los más utilizados. En particular los modelos que parten del modelo clásico *SIR* de Kermack y McKendrick (1927).¹²

El modelo *SIR* es un modelo compartimental de ecuaciones diferenciales. Los individuos de una población de tamaño fijo (es decir, sin nacimientos o muertes) se dividen en tres grupos mutuamente excluyentes, según su situación respecto a la enfermedad: susceptibles a infectarse (*S*), infectados capaces de infectar (*I*), y recuperados que se curaron o han fallecido (*R*), de aquí las siglas *SIR*. El modelo asume que el período de incubación del agente infeccioso es instantáneo y la duración de la infectividad es la misma que la duración de la enfermedad. También asume una población completamente homogénea sin edad, estructura espacial o social.

¹² Existen también modelos denominados híbridos que combinan modelos mecanicistas con enfoques de aprendizaje automático basados en datos que están comenzando a ser populares.

La idea principal del modelo es dividir la población en compartimentos y ver como se pasa de uno a otro, de S a I y luego a R . El esquema 2.5 representa la progresión asumida por este modelo. Al principio de la epidemia la población comienza en el compartimento susceptible, lo cual implica que al principio nadie tiene inmunidad a la enfermedad. Después de un período como individuo infectado, durante el cual se supone a la persona contagiosa, el individuo avanza a un estado no contagioso, denominado recuperación, recordemos que esta etapa incluye la muerte o el aislamiento efectivo.

La velocidad a la que avanza la infección depende del número de individuos en los compartimentos susceptibles e infectados. Al comienzo de un brote, cuando hay pocas personas infectadas, la enfermedad se propaga lentamente. A medida que las personas se infectan, estas contribuyen a la propagación y aumentan la tasa de infección. Un factor adicional para calcular la tasa de propagación es la tasa de contacto efectiva β . Este parámetro explica la capacidad de transmisibilidad de la enfermedad, así como el número medio de contactos por individuo (personas del círculo familiar, amigos, compañeros de trabajo, etc.). Las estrategias de contención, como la cuarentena de personas infectadas, el distanciamiento social y el cierre de escuelas, reducen el parámetro β y, por lo tanto, ralentizan la propagación de la infección.

Mientras que las intervenciones anteriores actúan sobre el movimiento de los individuos de S a I , la transición de I a R depende del tiempo que un individuo es contagioso, parámetro γ , que representa la tasa temporal de recuperación o mortalidad.

El número de individuos en cada compartimento es un número entero, sin embargo, dado el tamaño de la población de partida N , las variables S , I y R pueden ser tratadas como variables continuas. Las velocidades con las que se producen las transiciones entre estados se pueden representar mediante ecuaciones diferenciales:

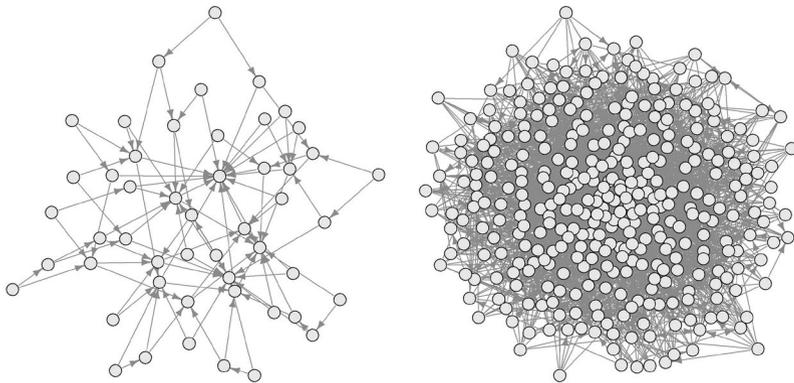
$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta SI}{N}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

La dinámica de la infección dependerá del coeficiente $\frac{\beta}{\gamma}$ conocido como número básico reproductivo, R_0 , número medio de nuevas infecciones causadas por una persona contagiada. Una disminución de la tasa de contacto efectiva β mediante estrategias higiénico-sanitarias y de aislamiento reduce el R_0 y por tanto la tasa de infección, lo que se conoce como «aplanar la curva». El gráfico 2.10 simula las implicaciones de un R_0 elevado. Cuando R_0 es alto, el virus puede infectar rápidamente poblaciones desprotegidas. El número diario de personas infectadas aumenta exponencialmente. El modelo *SIR* pronostica que el retraso de una semana en la adopción de medidas de contención del virus puede ser fatal.

Durante una pandemia el R_0 puede tomar distintos valores, por ello resulta conveniente referirse al número reproductivo en el momento en que se mide, R_0 cuando estamos al inicio de la epidemia y R_t para un momento de tiempo (t). A medida que las personas desarrollan inmunidad a través de la vacunación o de infecciones pasadas o cambian sus comportamientos el R_t se modifica. Cuando $R_t > 1$ la infección se propagará (con mayor velocidad cuanto mayor sea el valor de R_t), mientras que cuando $R_t < 1$ la infección comenzará a disminuir.

Uno de los mayores peligros de la covid-19 es la presión que la enfermedad puede ejercer sobre los recursos hospitalarios, ya que muchas personas con infecciones graves y críticas requerirán atención hospitalaria. Una función importante de los modelos es predecir la presión sobre el uso de los recursos y servicios sanitarios, así como el déficit de recursos disponibles para otros problemas de salud. Incluso asumiendo que solo un pequeño porcentaje de los pacientes infectados requieren hospitalización, si la tasa de transmisión es grande, el número de infectados alcanzará rápidamente cifras tan elevadas que los pacientes con necesidades de hospitalización superarán la capacidad asistencial, provocando el colapso del sistema sanitario. Si se adoptan medidas que consigan reducir el número básico de reproducción, el crecimiento de la epidemia será menos explosivo y el número máximo de infectados resultará menor, lo que puede evitar el colapso de los hospitales.

GRÁFICO 2.10: Simulación de cómo un virus podría propagarse de persona a persona con un número de reproducción básico $R_0 = 2$ (izquierda) y $R_0 = 8$ (derecha)



Fuente: Elaboración propia.

El gráfico 2.11 muestra dos soluciones numéricas de las ecuaciones del modelo *SIR* para una población de $N = 1$ millón de habitantes con las mismas condiciones iniciales ($t = 0$) de $I = 1$, $S = 999,999$ pero con valores de $R_0 = 2$ y $R_0 = 8$. A medida que la población va infectándose (línea continua en negro), el número de personas susceptibles a la infección (línea continua en gris) disminuye. Tras un retraso debido al tiempo típico de recuperación, la población de recuperados (línea discontinua en gris) comienza a aumentar.

De acuerdo con este ejemplo de simulación del sistema de ecuaciones, con $R_0 = 2$ se alcanza el pico de infectados, 216,248, el día 99 mientras que con $R_0 = 8$ será el día 39 con 802,107 infectados. El primer escenario colapsaría¹³ el sistema sanitario el día 83 y el segundo el día 28.

La sencillez del modelo *SIR* hace que sea fácil de calcular, pero también que simplifique en exceso los procesos de la enfermedad. Este modelo, por ejemplo, no incorpora el período de latencia entre el momento en que una persona está expuesta a la enfermedad y el momento en que dicha persona se infecta y contagia. Una de

¹³ Para una dotación de tres camas por cada 1000 habitantes (media española), en una población de 1 millón de habitantes dispondríamos de 3000 camas hospitalarias.

las extensiones del modelo *SIR* es el modelo *SEIR* donde *E* denota a la población expuesta pero aún no contagiosa.

Modelos más complejos utilizan distribuciones para cada parámetro en lugar de una estimación puntual con el objeto de caracterizar la probabilidad de varias trayectorias futuras. También es posible, en adaptaciones mucho más complejas, incorporar formalmente los datos observados para que los valores de los parámetros se estimen a partir de estos. Algunos investigadores han utilizado modelos de transmisión de red, que incorporan información sobre la conectividad entre individuos y grupos dentro de una población. También se han desarrollado modelos estadísticos que no se basan en los mecanismos biológicos de la enfermedad, como el modelo covid-19 del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (IHME covid-19 Health Service Utilization Forecasting Team y Murray 2020), basado en el ajuste de curvas a datos observados empíricamente.

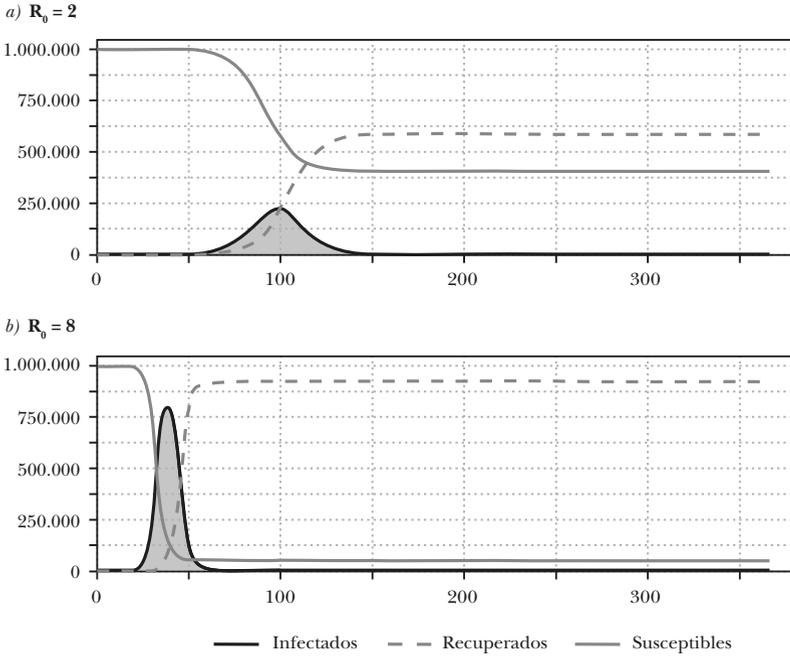
Los modelos de regresión estadística no simulan la dinámica de la enfermedad, sino que utilizan el ajuste de curvas a series de datos, como número de contagios o muertes, y luego proyectan dicha curva en el tiempo. Es como ver el arco inicial de una pelota lanzada y, a partir del mismo, intentar estimar lo alto y lejos que llegará esa pelota, asumiendo que las condiciones de partida no cambian (Spiegelhalter y Masters 2021). La aplicación pionera corresponde a Serfling (1963) quien fue el primero en realizar estimaciones de mortalidad esperada por neumonía y gripe utilizando funciones sinusoidales.

En el modelo gaussiano (MG), la función gaussiana es la utilizada para ajustar los datos de infecciones detectadas en los períodos iniciales. Aunque el MG parece demasiado simple o «primitivo», su aplicabilidad está sustentada por su compatibilidad con los modelos epidemiológicos basados en agentes y por su capacidad para ajustar datos acumulados de crecimiento exponencial que tienen su origen en cantidades diarias en forma de campana.

La función Gaussiana viene definida por la expresión

$$f(x) = A e^{-\frac{(x-B)^2}{2C^2}}$$

GRÁFICO 2.11: Trayectoria epidémica predicha por un modelo Susceptibles-Infectados-Recuperados

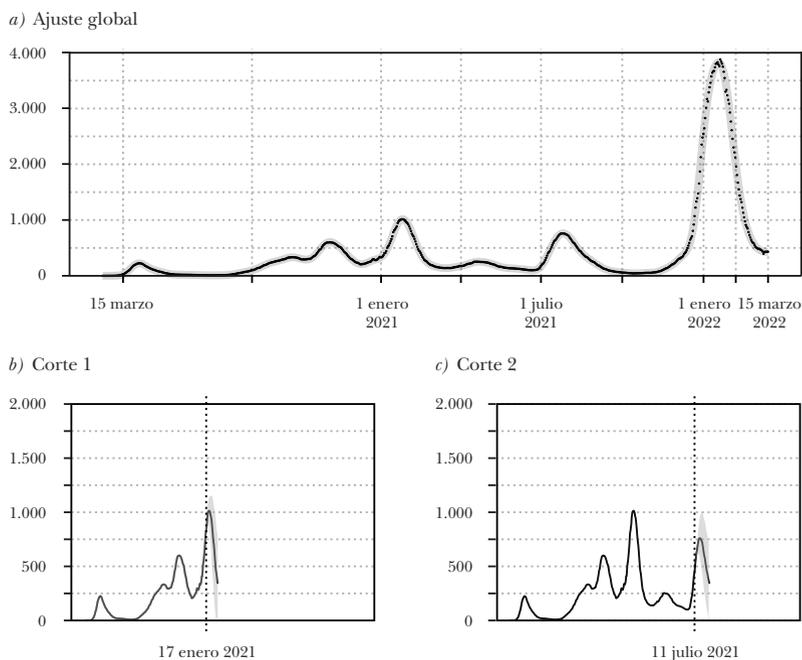


Fuente: Elaboración propia.

donde A , B y C son constantes reales ($C > 0$). El parámetro A es el valor del punto más alto de la campana, B es la posición del centro de la campana y C (la desviación estándar) controla el ancho de la campana. Mediante algoritmos de optimización, mínimos cuadrados no-lineales, o simulación Monte Carlo, se estiman esos tres parámetros.

El gráfico 2.12 presenta los resultados de utilizar funciones gaussianas para ajustar los datos de incidencia acumulada a 14 días por 100.000 habitantes para el total nacional, entre el 1 de marzo de 2020 y el 15 de marzo de 2022. El ajuste global se acompaña de la predicción del modelo en dos puntos diferentes del tiempo, 17 de enero de 2021 y 11 de julio de 2021, a partir de la información anterior a dichos puntos. Se puede observar cómo el ajuste mediante funciones gaussianas recoge con bastante fiabilidad, en el corto plazo, el comportamiento de la serie.

GRÁFICO 2.12: Ajuste y predicción con funciones gaussianas de la evolución de la incidencia acumulada a 14 días en España, marzo 2020-marzo 2022



Fuente: Elaboración propia.

En la modelización de la pandemia en España, queremos destacar la aportación del grupo de biología computacional y sistemas complejos (BIOCOM-SC) de la Universidad Politécnica de Cataluña (2022). Este equipo multidisciplinar formado por biofísicos y médicos, desarrolló un modelo matemático que permite cuantificar la situación actual por zonas geográficas (por ejemplo, comunidades autónomas o países), así como una predicción para los siguientes tres días. Sus informes, actualizados diariamente, se han publicado en el directorio general Digital Excellence and Science Infrastructure de la Comisión Europea.

El grupo BIOCOM-SC utilizaba un modelo Gompertz, modelo clásico en demografía donde la velocidad específica de crecimiento disminuye exponencialmente con el tiempo. En sus análisis proponen dos magnitudes principales para evaluar el riesgo

epidemiológico: la incidencia acumulada a 14 días (IA14), medido como tasa por 100.000 habitantes para poder comparar zonas geográficas, y el número reproductivo empírico, ρ , como el cociente de los casos nuevos dividido por los casos nuevos de hace cinco días. El producto de estas dos magnitudes da lugar al índice de riesgo epidemiológico (EPG).

En los gráficos elaborados por el BIOCUM-SC, se representa la evolución del EPG mediante patrones de colores, de verde a rojo en función de la complejidad de la situación. Este diagrama de riesgo demostró ser una herramienta de mucho interés para poder comprender de forma rápida la evolución de la pandemia (López y Prats 2020a).

2.3.2. Modelos para establecer los grupos prioritarios en la vacunación

Para optimizar los elevados beneficios sociales de una vacuna eficaz, la estrategia de vacunación de la población debe estar bien informada. En la mayoría de los países, el limitado suministro inicial de vacunas para la covid-19 obligó a establecer un sistema de priorización de las dosis disponibles. Para informar sobre qué poblaciones o grupos de edad vacunar primero, o incluso qué vacunas específicas utilizar en dichos grupos, los modelos matemáticos se postularon como una herramienta de utilidad para adelantar respuestas. El objetivo principal era reducir la morbimortalidad por covid-19, pero también reducir la presión asistencial y el riesgo de colapso del sistema sanitario.

De nuevo los modelos *SIR*, en particular su extensión *SEIR*, son un punto de partida habitual. El modelo *SEIR* se adapta para que simule la dinámica de vacunación, generalmente durante el período correspondiente al primer año de estrategia vacunal. El modelo considera inicialmente a todos los individuos susceptibles de infectarse, a menos que tuvieran inmunidad adquirida de forma natural por infección anterior. Durante el período de simulación, 365 días, se supone que los individuos recuperados no tienen capacidad para infectar, además de ser inmunes a la reinfección.

Para ilustrar el funcionamiento de estos modelos tomamos la propuesta de Bubar y colaboradores publicada en enero de 2021

(Bubar *et al.* 2021). En su modelo, los autores enfrentan los resultados de priorizar cinco grupos de edad diferentes: menores de 20 años, entre 20 y 49 años, mayores de 20 años, mayores de 60 años, y todas las edades.

Como resultado de la simulación se obtiene una aproximación a la «fuerza de la infección» en cada uno los grupos de edad, calculada a partir de la expresión

$$\lambda_i = u_i \sum_j^5 c_{ij} Prob(I)_j$$

donde u_i representa la probabilidad de contagio de una persona en contacto con otra persona infecciosa, c_{ij} representa la matriz de promedio de contactos en actividades diarias (por ejemplo, conversación de proximidad o contacto físico) entre grupos de edad, y $Prob(I)_j$ representa la probabilidad de que el individuo de contacto del grupo de edad j sea infeccioso.¹⁴ A partir del valor de λ_i se proyecta el porcentaje de reducción esperado en la incidencia de casos acumulada y en la mortalidad, en función de cómo avanza el proceso de vacunación (porcentaje de población vacunada) durante los primeros 365 días de inoculación de vacunas.

El gráfico 2.13 muestra los resultados para la estructura demográfica española, enfrentando dos escenarios diferenciados por el número reproductivo R_t al comienzo de la vacunación, $R_t = 1,1$ (escenario 1) y $R_t = 1,5$ (escenario 2). En ambos escenarios se ha considerado un 90% de eficacia de la vacuna, una velocidad de administración diaria del 0,2% de la población y una incidencia acumulada inicial del 10% del total de la población. A modo de ejemplo, el gráfico 2.13 muestra dos estimaciones de matriz de contactos sociales,¹⁵ para Reino Unido e Italia.

¹⁴ Esta probabilidad se estima a partir del número total de personas en cada grupo de edad, el número de personas en dicho grupo que no están vacunadas y son infecciosas, que están vacunadas, pero son infecciosas, y el número de individuos del grupo que han muerto.

¹⁵ Las tasas de contactos varían no solo por la edad sino también por la ocupación y el nivel socioeconómico, el lugar de residencia y la movilidad de la persona.

De acuerdo con los resultados, mostrados en la simulación del gráfico 2.14, para minimizar el número de muertes se debe priorizar a los mayores de 60 años. En ambos escenarios la estrategia de vacunación a mayores de 60 años consigue mayores reducciones en el porcentaje de muertes que las estrategias con grupos de edad alternativos, mucho mayor la diferencia en el escenario 2, escenario de mayor contagio viral que en el escenario 1. En contraste, si lo que buscamos es minimizar el número de infectados, la estrategia óptima sería la de priorizar el grupo de edad de adultos entre 20 y 49 años, con mayor diferencia entre grupos de edad en el escenario 1 que en el 2.

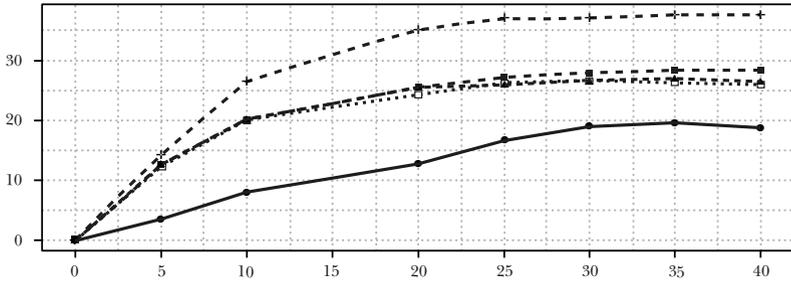
El ejemplo anterior se centra en los resultados por grupos de edad, modelos más avanzados incorporan la simulación del efecto de distintos intervalos entre dosis, la utilización de vacunas específicas para grupos de edad y el impacto de nuevas variantes del virus. Incorporar consideraciones relativas a la equidad resulta también crucial, la priorización equitativa de las vacunas debe evitar la exclusión de las poblaciones más desfavorecidas.

En lo que respecta a la priorización de la vacunación, en España destacan los esfuerzos modelizadores de tres grupos de investigación coordinados por el Ministerio de Sanidad: Universitat de Barcelona y Centre de Recerca Matemàtica (modelo basado en el análisis de series temporales y Cadenas de Markov ocultas); Universidad Carlos III de Madrid, Barcelona Supercomputing Center de la Universidad Politécnica de Cataluña e Instituto de Salud Carlos III (modelo de simulación de las características de individuos y sus comportamientos sociales), y Universidad Nacional de Educación a Distancia junto con la empresa Inverence (modelo de inteligencia artificial basado en ecuaciones en diferencias finitas).

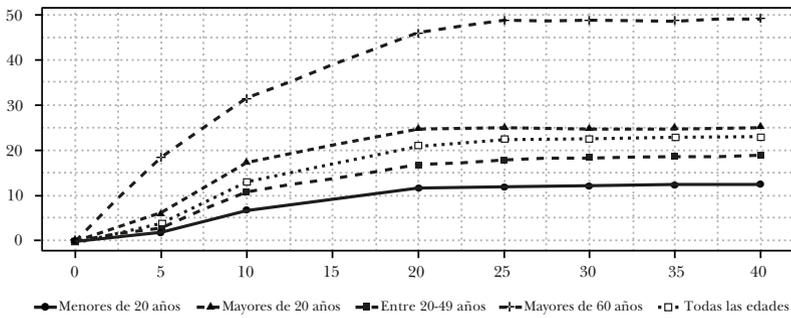
Los modelos nos ayudan a conocer la enfermedad y su vacuna, predecir situaciones futuras y evaluar las actuaciones realizadas. La estrategia de priorización debe actualizarse de manera dinámica en función del estado de la epidemia, evitando una disminución de los rendimientos marginales de la vacunación. Hasta febrero de 2022, en España el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación covid-19 del Ministerio de Sanidad ha realizado 11 actualizaciones de su estrategia de vacunación.

GRÁFICO 2.13: Resultados de la simulación (escenarios 1 y 2)

a) $R_t = 1,1$



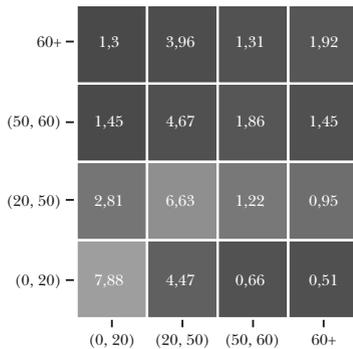
b) $R_t = 1,5$



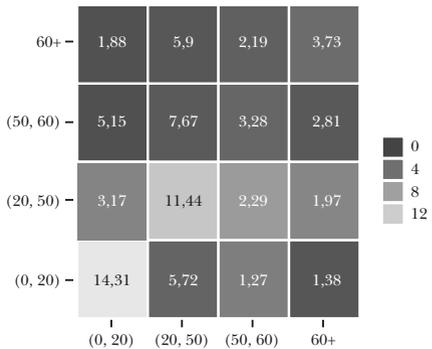
Fuente: Elaboración propia.

GRÁFICO 2.14: Ejemplos de matriz promedio de contactos diarios por grupos de edad: basada en los estudios de contacto social para Reino Unido e Italia

a) Reino Unido



b) Italia



Fuente: Elaboración propia.

2.3.3. Modelos para entender las interacciones que surgen de la movilidad de las personas

Al principio de la pandemia de la covid-19 y hasta encontrar una estrategia de tratamiento o vacunación efectiva, las intervenciones de movilidad restringida, como la cuarentena domiciliar y las medidas de confinamiento, se aplicaron en todo el mundo para detener la transmisión del virus. Estas medidas estaban destinadas a frenar la rápida transmisión del virus, así como a contener la carga de la enfermedad.

Establecer una relación causal entre movilidad y transmisión es una tarea difícil, debido a la complejidad de medir y cuantificar los niveles de movilidad a nivel poblacional (Nsoesie *et al.* 2017). La denominada epidemiología digital es un nuevo campo que ha aparecido en los últimos años, impulsado por la disponibilidad de datos que se generan fuera del sistema sanitario, la mayor capacidad de computación y los avances en los métodos de análisis de datos. Google Flu y Google Trends son dos ejemplos muy conocidos de herramientas utilizados con éxito para estudiar diversas enfermedades transmisibles y no transmisibles (Kandula y Shaman 2019).

Durante la pandemia de la covid-19, Google ha publicado en abierto datos agregados de movilidad diaria a nivel de país y por regiones, clasificados por categorías: tiendas y espacios de ocio, supermercados y farmacias, parques, estaciones de transporte, lugares de trabajo y zonas residenciales (Google Inc. 2022). Google recopila y almacena la información del desplazamiento de las personas a través del GPS vinculado a su aplicación Google Maps. Con esos datos, Google calcula un indicador que representa el cambio porcentual de la movilidad diaria respecto a la media de la movilidad de ese día de la semana en otro período de referencia. Esos datos de tendencias de movilidad en el tiempo reflejan los cambios en el comportamiento social, lo que los convierte en factores explicativos muy valiosos en los análisis de control de la propagación de la infección por covid-19 (Sulyok y Walker 2020).

Los datos de movilidad individual se pueden integrar en un modelo SEIR para simular la propagación del virus. Chang y colaboradores (Chang *et al.* 2021) mapearon los movimientos diarios de 98 millones de ciudadanos en 10 de las áreas metropolitanas

más grandes de Estados Unidos. Su modelo identificó que unas pocas localizaciones ejercían de «superpropagadoras», pues acumulaban una gran mayoría de las infecciones, por lo que restringir la movilidad en dichas localizaciones resultaba más coherente que reducir la movilidad de manera uniforme en todas las poblaciones.

La combinación entre el modelo epidemiológico y las redes de movilidad permitió ajustar con precisión no solo los recuentos de casos observados, sino también realizar un análisis detallado para informar respuestas políticas más efectivas y equitativas frente a la covid-19. El modelo identificó mayores tasas de infección en los grupos raciales y socioeconómicos desfavorecidos. A través de los datos de las diferencias en la movilidad, se encontró que dichos grupos desfavorecidos no han podido reducir su movilidad, y que las localizaciones que visitan están más concurridas y, por lo tanto, asociados con un mayor riesgo.

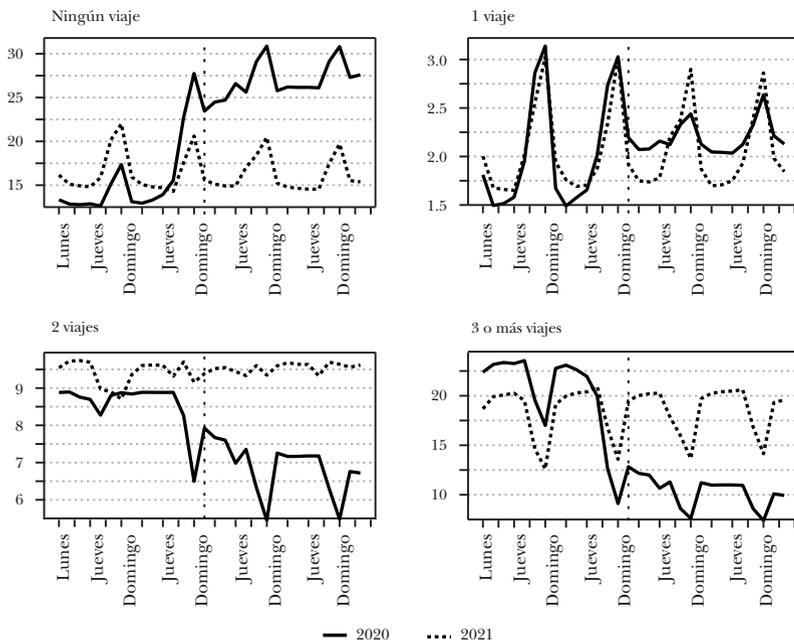
En España, el Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana (MITMA), aprovechando su experiencia previa en proyectos como el estudio de la movilidad interprovincial de viajeros aplicando tecnología *big data*, integró la información de las redes de telefonía móvil¹⁶ con otras fuentes de datos obteniendo matrices origen-destino y otros indicadores de movilidad, datos anónimos y agregados.

Los datos del MITMA permiten la comparación de la movilidad diaria respecto a la de una semana tipo equivalente, previa a la declaración del estado de alarma por la crisis de covid-19. Los datos, que han dejado de publicarse en mayo de 2021, se pueden descargar desde la página web del MITMA. Se proporcionan las matrices origen-destino segmentando los viajes en tramos de una hora y según la distancia ortodrómica entre origen y destino. Para cada elemento de la matriz de viajes, se conoce también el total de viajes/km correspondiente a dicho par origen-destino.

El gráfico 2.15 muestra la comparativa de niveles de movilidad, entre marzo de 2020 y marzo de 2021, de la distribución del número de viajes por persona, distinguiendo entre las personas que no

¹⁶ Una muestra de más de 13 millones de líneas móviles.

GRÁFICO 2.15: Comparativa de la movilidad de los ciudadanos entre marzo 2020 y marzo 2021, total nacional en 100.000 unidades



Nota: viajes de más de 500 metros.

Fuente: MITMA (2022).

realizan ningún viaje, las que realizan un viaje, las que realizan dos viajes, y las que realizan más de dos viajes. La línea discontinua vertical marca el inicio del confinamiento estricto. Se puede observar el fuerte impacto en los desplazamientos que tuvo el confinamiento estricto. En marzo de 2021, sin estado de alarma, la movilidad se recupera, alcanzando niveles anteriores al inicio del confinamiento, en particular en las personas que realizan un viaje.

En estrecha colaboración con tres importantes operadores de telefonía móvil, el INE publica en su página web los resultados de su propio análisis de movilidad de la población española para 3200 áreas de movilidad. Los resultados, datos y mapas están disponibles en la web del INE (2022b). El análisis se centra en el estudio de la movilidad de la población durante el estado de alarma. Se ofrecen datos desde el 16 de marzo cada dos días y a partir del 31 de marzo, datos diarios.

2.3.4. Modelos económicos frente a modelos epidemiológicos para informar las políticas frente a la pandemia

En el contexto de las enfermedades infecciosas, los economistas y epidemiólogos utilizan modelos matemáticos para hacer recomendaciones de política *ex ante*. Construyen un modelo sobre personas, el patógeno y su interacción que luego se utiliza para predecir los resultados bajo diferentes políticas actuación, antes que estas se elijan e implementen. Pese a que ambas disciplinas reconocen la existencia de mecanismos de retroalimentación entre el patógeno, la población y las elecciones individuales, a menudo economistas y epidemiólogos no piensan lo mismo sobre el papel del comportamiento humano durante un escenario pandémico.

El trabajo de Keogh-Brown y colaboradores (Keogh-Brown *et al.* 2020) es un buen ejemplo de modelo económico de simulación para informar y guiar la formulación de políticas sanitarias frente a la covid-19. Sus resultados señalan que las estrategias de supresión o mitigación de la enfermedad impondrían costes económicos sin precedentes en la economía del Reino Unido, existiendo una relación directa entre la duración de las restricciones y el coste económico final.¹⁷

Por su parte, los epidemiólogos británicos afirmaban que retrasar la adopción de políticas de contención inmediata, con el objeto de evitar consecuencias económicas, tiene como consecuencia la aparición de repetidas oleadas de propagación exponencial de la enfermedad. Aparece, por tanto, el debate entre economía y epidemiología, modelos económicos frente a modelos epidemiológicos.

Una crítica muy razonable a la mayoría de los modelos epidemiológicos que hemos discutido en apartados anteriores, modelo *SIR*, *SEIR* y sus adaptaciones, es que no modelizan de manera

¹⁷ En términos económicos, un aspecto principal de las políticas puestas en marcha ha sido restringir severamente la movilidad laboral. Como resultado de la movilidad restringida, la economía entró en proceso de colapso. La inmovilidad laboral significa que el consumo se restringe a los bienes esenciales. Como consecuencia, grandes sectores de la economía vieron caer su demanda. Además, la inmovilidad laboral también ha limitado la capacidad de las empresas para ofrecer muchos de sus servicios y producir bienes, lo que ha llevado a una caída en la oferta de todos los bienes y servicios no esenciales.

explícita las preferencias y restricciones que impulsan la toma de decisiones individuales, lo que impide predecir correctamente cómo responderán los individuos a la evolución del riesgo de enfermedad.¹⁸ Un efecto que los responsables de la formulación de políticas deben tener en cuenta.

Aunque los economistas y epidemiólogos utilizan el mismo tipo de herramientas y métodos analíticos, sus perspectivas son muy diferentes e incluso entran en conflicto. La economía y la epidemiología fijan sus objetivos en diferentes preguntas y objetivos. La modelización de la evolución de las enfermedades y del comportamiento de los humanos implica realizar simplificaciones, y las dos disciplinas tienden a enfatizar y a minimizar fenómenos muy diferentes. Estos distintos énfasis a menudo se traducen en diferentes supuestos de partida que, a su vez, justifican la apuesta por políticas divergentes (Darden *et al.* 2021).

Por regla general, los epidemiólogos tienden a centrar su atención en los resultados directamente relacionados con la enfermedad (por ejemplo, tasas de infección, morbilidad y mortalidad) y, por lo tanto, priorizan la modelización cuidadosa del sistema subyacente en la dinámica de transmisión. Al hacerlo, tienden a adoptar un enfoque biológico cuyo énfasis está, por ejemplo, en los períodos de incubación, la infección y las tasas de infección-mortalidad. Por su parte, los economistas ponen el foco en las compensaciones entre salud y riqueza que afrontan los individuos durante una pandemia y, por lo tanto, a dirigir sus objetivos de modelización hacia los factores subyacentes que impulsan la toma de decisiones. Es un enfoque conductual que tiene en cuenta las preferencias, la utilidad y las reglas de decisión.

No es sorprendente que modelos con distintos objetivos y suposiciones produzcan diferentes recomendaciones de políticas, incluso aunque sus fundamentos técnicos sean similares. Sin embargo, la falta de consenso entre las dos disciplinas contribuye a alentar la falta de confianza en el papel de la ciencia

¹⁸ Por ejemplo, la relajación de restricciones (eliminación de mascarillas para consumir) en bares y restaurantes actuaron como incentivo para pasar más tiempo en lugares concurridos.

para informar y diseñar las políticas de intervención.¹⁹ La mayoría de los investigadores de ambos campos, incluso modelizando los mismos datos, han permanecido dentro de los límites de sus respectivas disciplinas, afirmando incluir factores asociados con la disciplina contraria, pero rara vez trabajando juntos para construir sus modelos (Darden *et al.* 2021). Esto no solo ha reforzado los silos académicos existentes, sino que ha dejado en manos de los responsables de la formulación de políticas la decisión entre medidas contradictorias.

La modelización multidisciplinar, con los mejores datos disponibles, es imprescindible para ofrecer el mejor asesoramiento político. El reto es fusionar los modelos económico y epidemiológico en un modelo de consenso que capture adecuadamente la transmisión de enfermedades, la morbi-mortalidad; la toma de decisiones individuales, y los procesos económicos agregados como el desempleo y el crecimiento económico (Darden *et al.* 2021).

2.4. Una experiencia de la que se podría aprender: el Radar-Covid

El Radar-Covid es un buen ejemplo del que aprender. Tras una prueba piloto en La Gomera en verano de 2020, cuyos resultados se publicaron en enero de 2021 (Rodríguez *et al.* 2021), se puso en marcha esa aplicación para móviles, que debería avisar a cada usuario, de forma anónima, si ha estado en contacto de riesgo con un positivo covid. Funciona así: con el *bluetooth* abierto y el teléfono móvil encendido, tu *app* envía continuamente tarjetas anónimas a todos los teléfonos que se ponen «a riesgo» a tu alrededor (más de 15 minutos a menos de dos metros de distancia). Si recibes un diagnóstico positivo de covid-19, has de pedir un código anonimizado a tu servicio regional de salud, quien a su vez se lo pide a la Secretaría de Estado de Digitalización (SEDIA) y te

¹⁹ A lo largo de la pandemia, ha habido una controversia continua sobre la justificación de las medidas tomadas para hacer frente a la covid-19, mientras algunos decían que muchas restricciones eran innecesarias y dañinas, otros pedían medidas más extremas.

lo reenvía. Entonces has de informar anónimamente de tu positivo, enviando el código a través de la *app*. Radar-Covid se encargará de mandar un aviso a todos los teléfonos que tiene almacenada tu tarjeta. Las tarjetas se guardan en los móviles 14 días, después se borran.

Las CC. AA. fueron incorporando el Radar-Covid a distinto ritmo y con desigual interés, empezando por Andalucía (19 de agosto de 2020) y terminando con Cataluña (27 de octubre de 2020). Algunas, como Madrid y Cataluña, sacaron sus propias *apps* que, aunque enfocadas al autodiagnóstico, daban la posibilidad de facilitar el acceso a los datos de ubicación del dispositivo. El Radar-Covid no geolocaliza a los usuarios.

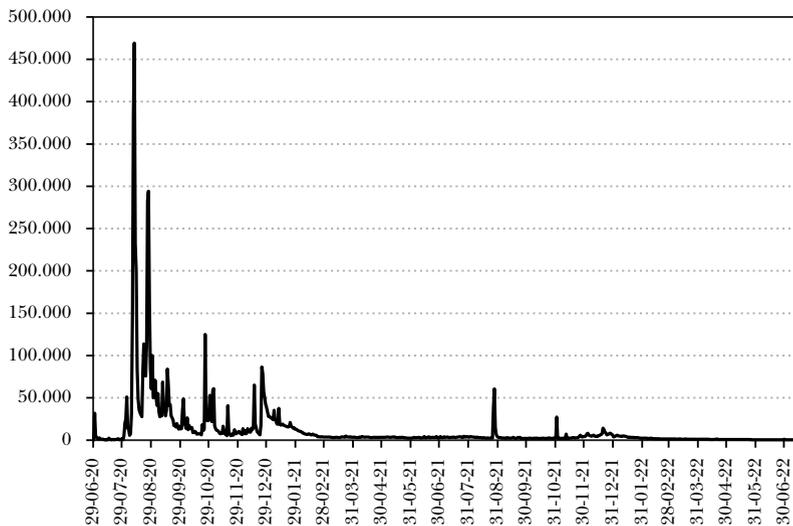
El Radar-Covid aprovecha economías de red. Cuanta más gente lo tenga instalado, más servicio dará. Con datos actualizados a 17 de julio de 2022, se había descargado 8,58 millones de veces (<https://radarcovid.gob.es/estadisticas/codigos-solicitados-a-casos-confirmados>), lo que representa una tasa de penetración en torno al 21% sobre la población de 14 y más años, lejos de otros países como Alemania, donde la tasa de descargas es del 64,8% de la población de esa edad. Algunas personas lo han descargado más de una vez por cambio de terminal o por otras circunstancias. Otras podrían haberlo borrado algún tiempo después de descargado. El número de usuarios potenciales en un momento dado es, pues, inferior.

El gráfico 2.16 refleja las descargas diarias de la *app* hasta julio de 2022. En el período septiembre-diciembre de 2020 se descargaron la mayor parte de copias, a lo largo de 2021 únicamente en dos momentos puntuales e identificables se registra un volumen relevante de descargas. Está prácticamente plano en 2022.

Globalmente, hasta abril de 2022 las CC. AA. habían solicitado en torno a 2,9 millones de códigos, el 25% del número de casos confirmados. La variabilidad regional es enorme. No hay datos numéricos de los códigos que han enviado las CC. AA. a las personas infectadas, pero hasta abril de 2022 apenas se habían subido a la plataforma Radar-Covid unos 120.000 códigos, el 1,1% de los casos confirmados en el país (gráfico 2.16).

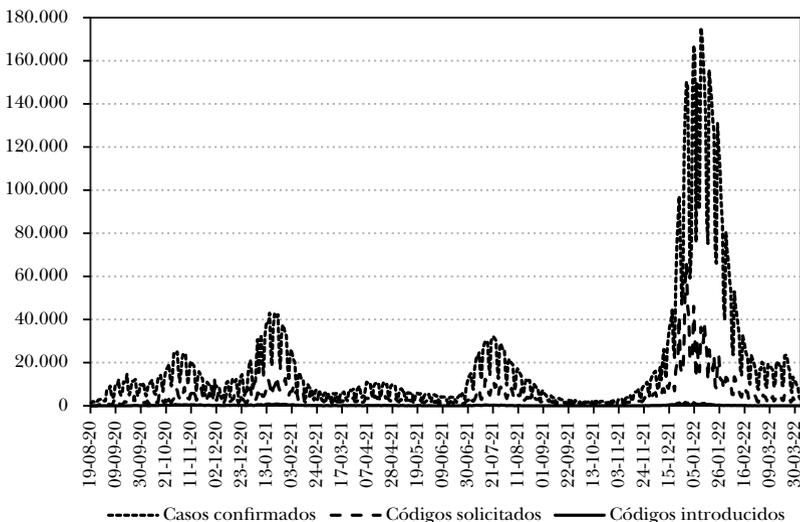
Por otra parte, los costes en publicidad, mantenimiento y desarrollo de Radar-Covid ascienden a unos cuatro millones de euros (cuadro 2.5).

GRÁFICO 2.16: Evolución de las descargas diarias de la *app* Radar-Covid-19: 29/06/2020 hasta 17/07/2022



Fuente: Elaboración propia.

GRÁFICO 2.17: Radar-Covid. Total España casos confirmados, códigos solicitados y códigos introducidos, agosto 2020-abril 2022



Fuente: Elaboración propia.

España no es una excepción en Europa. La mayoría (20 sobre 27) de los Estados miembros de la UE han desarrollado sus propias *apps* de rastreo de contactos (https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/travel-during-coronavirus-pandemic/mobile-contact-tracing-apps-eu-member-states_en). Las cifras de gasto son muy dispares, desde los 67 millones de euros en Alemania a los aproximadamente 100.000 euros en Croacia y Estonia. En total, más de cien millones de euros. El rendimiento, en términos de porcentaje de positivos notificados, en general es bastante modesto. De ahí que se haya hablado de «un fracaso de cien millones de euros» (Merino 2021). Los países nórdicos son la excepción. Dinamarca ha alertado con su *app* sobre el 26% de los casos, y Finlandia el 16%. Muy lejos de nuestro 1,5% o del 0,6% de Polonia, hasta noviembre de 2021.

CUADRO 2.5: Costes de publicidad, mantenimiento y desarrollo de Radar-Covid en España

Motivo del contrato	Adjudicación	Bruto	
		(con IVA 21%)	Sin impuestos
Desarrollo de la <i>app</i>	Indra	330.537,52 €	273.171,50 €
Mantenimiento y soporte de la <i>app</i>	Indra	1.740.101,00 €	1.438.100,00 €
Promoción de la <i>app</i>	Work&Friends	28.459,20 €	23.520,00 €
Promoción de la <i>app</i>	Media Sapiens	1.815.000,00 €	1.500.000,00 €
Integración europea de la <i>app</i>	BSC-CNS	54.450,00 €	45.000,00 €
	Total	3.968.547,72 €	3.279.791,50 €

Fuente: Elaboración propia.

Pero la efectividad no se debería medir por el número de códigos subidos, sino con resultados en salud (neumonías, ingresos UCI, fallecimientos evitados) o al menos con algún resultado intermedio subrogado, como el número de contagios evitados. El Sistema Nacional de Salud (NHS) británico, basándose en un estudio de la Universidad de Oxford, estimaba que su *app* pudo haber evitado entre 200.000 y 900.000 infecciones en el cuarto trimestre de 2020 (entre el 10% y el 47% del total de casos incidentes en ese período (<https://www.ox.ac>).

uk/news/2021-02-09-nhs-covid-19-contact-tracing-app-averted-between-200000-and-900000-infections). Con datos observacionales, Jenniskens *et al.* (2021) concluían que algunas experiencias de rastreo digital han sido muy efectivas para conseguir salud (reducción de mortalidad y de neumonías), específicamente en Taiwán y en la isla británica de Wight (34.000 habitantes).

El Radar-Covid, y en general las *apps* de rastreo, tienen sentido como elementos complementarios en un contexto de gestión de la pandemia coordinada territorialmente. Son más efectivos en situaciones de alta densidad de población y baja incidencia de la infección y en unas culturas que en otras, en Oriente suele primar el «beneficio colectivo» sobre los derechos individuales; en muchos países el uso de estas *apps* es obligatorio.

La rendición de cuentas y la evaluación pública de los beneficios y costes del Radar-Covid podrían contribuir a mejorar la transparencia necesaria para el buen gobierno y la credibilidad de los responsables públicos ante la población. Por el contrario, en España la Agencia Española de Protección de datos expedientó al Gobierno (expediente PS/00222/2021) porque Radar-Covid infringía ocho artículos del Reglamento General de Protección de Datos.

2.5. Conclusiones

La crisis sanitaria provocada por la pandemia del coronavirus ha supuesto la consagración del conocimiento científico, y nos ofrece una oportunidad privilegiada para reflexionar, desde una perspectiva comparada, sobre la manera de incorporar dicho conocimiento en el proceso de toma de decisiones.

Ha habido un enorme avance del conocimiento durante los años de pandemia 2020-2021, en parte gracias al uso de datos masivos compartidos, de acceso abierto y en tiempo real. La respuesta de las autoridades públicas a la crisis sanitaria se argumentó en base al conocimiento científico, generado en muy poco tiempo, por una gran variedad de disciplinas. La denominada epidemiología digital es un nuevo campo que se ha reforzado tras la pandemia, impulsado por la disponibilidad de datos que se generan

fuera del sistema sanitario, la mayor capacidad de computación y los avances en los métodos de análisis de datos.

Los modelos matemáticos han sido de enorme utilidad y han demostrado que pueden ayudar a la toma de decisiones, pero sirven para lo que sirven: explicar el pasado, predecir a corto plazo, retratar el presente y avanzar hipótesis plausibles sobre el futuro, con enorme incertidumbre. Igual que la gestión de la pandemia, los modelos deben ser evaluados retrospectivamente, según su capacidad predictiva.

El mayor reto de los países durante estos dos años de pandemia ha consistido en encontrar soluciones para compatibilizar la pandemia con la vida de las personas y mantener el tejido productivo y el crecimiento económico a medio plazo. Nunca la sanidad y la economía habían sido tan interdependientes, nunca las políticas sanitarias habían tenido tanto de políticas económicas. Si los sistemas de integración del conocimiento en la toma de decisiones públicas reflejan la excepcionalidad de la crisis sanitaria, también dan testimonio de relaciones muy diferentes con dicho conocimiento entre un país u otro.

La crisis sanitaria de la covid-19 invita, al mismo tiempo, a extraer algunas lecciones, en el contexto español, con miras a integrar mejor la experiencia en el proceso de gobernanza. Destaca, en primer lugar, la importancia de que los gobiernos dispongan de una estructura consultiva capaz de organizar, de forma permanente, el debate con la comunidad científica y de asegurar la actualización periódica de los conocimientos, siguiendo el ejemplo de las principales instituciones de investigación o agencias internacionales. Además sugiere la concepción del conocimiento con un origen policéntrico, en lugar de un monopolio regional. En un sistema nacional de salud tan descentralizado como el español, no ha resultado fácil organizar un registro estandarizado de indicadores de vigilancia epidemiológica. Destaca así la necesidad de un diálogo vivo entre los diferentes actores que permita erradicar los riesgos de la desconfianza. Finalmente, llama a inculcar más cultura del conocimiento a las instituciones democráticas, con miras a anticipar mejor la próxima crisis.

3. La capacidad de generar respuestas nuevas (I+D+i)

ESTE capítulo aborda la investigación biomédica para dar respuesta a las nuevas necesidades y a los retos del covid-19, desde las perspectivas metodológica, regulatoria y de gobernanza. Se conceptualiza el ecosistema de innovación, cuyas características contribuyen a explicar el éxito y el fracaso relativo de países e iniciativas, y se considera particularmente la situación en España.

El apartado 3.1 se centra en la gobernanza y coordinación de la respuesta científica, globalmente y en España. Durante la pandemia, la covid-19 se convirtió en centro absoluto de la investigación biomédica (*covidización* de la ciencia) y como respuesta se pusieron en marcha innovaciones muy rompedoras en el diseño de ensayos clínicos, como los ensayos adaptativos. También hubo importantes innovaciones en el marco regulatorio y en la proactividad de las agencias reguladoras, que evolucionaron hacia procesos de revisión continua y se orientaron más hacia la industria. También se puso en evidencia el potencial de los datos en la vida real (RWD) para la investigación.

El apartado 3.2 analiza la anatomía de la innovación, tomando la covid-19 como caso de estudio, pero ampliando el foco a desarrollos anteriores y a los que se podrá llegar en el futuro. A lo largo del apartado, se desarrolla la idea de que el gran avance del conocimiento biomédico en tiempos covid no ha sido una aparición milagrosa, sino el resultado de un campo bien abonado, el éxito que se puede atribuir a fracasos anteriores en campos que se superponen (el fracaso es una fuente de inspiración y conocimiento, la antesala del éxito), de un proceso de selección natural, y de alianzas estratégicas entre empresas y organizaciones, también gubernamentales. En definitiva, el ecosistema de innovación tiene

una enorme importancia, como se argumenta en el último subapartado del 3.2.

Una vez establecida la relevancia de los ecosistemas de innovación, y el hecho de que la pandemia ha permitido generar un ecosistema global *ex novo*, muy exitoso en el diseño y la producción de vacunas frente a SARS-CoV-2 aunque menos en cuanto a la distribución, el apartado 3.3 ofrece un marco conceptual para los ecosistemas de innovación y revisa las características de dos modelos que podríamos considerar de referencia, el del MIT y el de la OCDE.

En el apartado 3.4 se analizan, a la luz del marco conceptual presentado, los cambios en los ecosistemas de innovación inducidos por la covid, se presentan algunos proyectos, acuerdos y alianzas estratégicas que han logrado grandes éxitos en nuevas vacunas y tratamientos, y se indaga en las raíces del éxito: especialización vertical en la I+D, con las grandes compañías poniendo el foco en el desarrollo clínico y en la producción y comercialización, mientras que las instituciones académicas y las *start-ups* biotecnológicas se encargan de la innovación en las etapas tempranas y los gobiernos apoyan compartiendo el riesgo y financiando.

En el apartado 3.5 se revisa el caso español. Tras cuantificar, con dificultad debido a la dispersión de fuentes, los recursos destinados a la I+D en tratamientos y vacunas covid, se presentan datos sobre financiación (origen de fondos, modalidades —subvenciones, préstamos—). Bajo el marco conceptual de los ecosistemas de innovación y el análisis de las experiencias exitosas de otros países, se presentan los resultados para España, más favorables en impacto académico que en cuanto a transferencia de conocimiento a la industria y a la práctica clínica, y se indaga en las causas que han dibujado ese escenario.

Por último, se resumen brevemente las enseñanzas del capítulo.

3.1. La gobernanza y coordinación de la respuesta científica

3.1.1. Introducción

Muchos pacientes con neumonía grave requerían hospitalización y oxigenoterapia. Y una parte importante evolucionaba a un cuadro aún más grave caracterizado por inflamación pulmonar y trombosis intravascular que, en un porcentaje sustancial de casos, conducía al fallecimiento. Con solo terapia de soporte disponible (que además escaseaba) y ningún tratamiento establecido como estándar, pero un auténtico caos de tratamientos propuestos (o repropuestos), en muchos casos competitivos entre sí (y en muchos casos utilizados ampliamente pese a la ausencia de evidencias y las insuficientes reservas de cualquiera de ellos). Y muchos potenciales nuevos tratamientos previsible en corto tiempo.

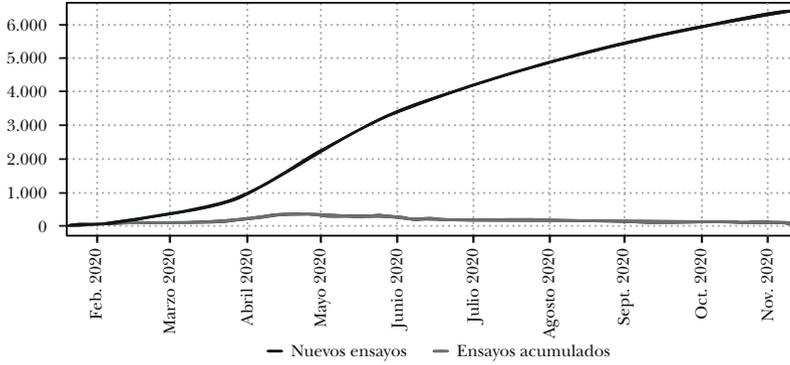
En este contexto, la identificación rápida de tratamientos eficaces era una prioridad absoluta para la investigación. Y para abordar esta prioridad, en pocos meses, se lanzaron miles de estudios en todos los países. A principios de octubre de 2020, casi 6500 estudios clínicos estaban registrados en el covid-19 *TrialsTracker Project* (gráfico 3.1), un proyecto que intentaba recopilar la investigación clínica en este campo incorporando la información de los diferentes registros de ensayos clínico (Bennett Institute for Applied Data Science y Centre for Evidence-Based Medicine [CEBM] 2022).

La mayoría de los protocolos evaluaban fármacos autorizados en otras indicaciones, repropuestos por su actividad *in vitro* frente a los coronavirus o por algún otro efecto (Goossens *et al.* 2022). Entre ellos (gráfico 3.1) cabe citar la hidroxiclороquina (346 estudios, más otros 65 con cloroquina). Ambos fármacos fueron muy usados durante la pandemia (Bosquet *et al.* 2022) e incluso tuvieron una autorización de emergencia de algunas agencias de medicamentos como la FDA o la de Francia, aunque no de la EMA. Y también el apoyo público de altos mandatarios de algunos países (especialmente, aquellos que intentaban minimizar la importancia de la pandemia).

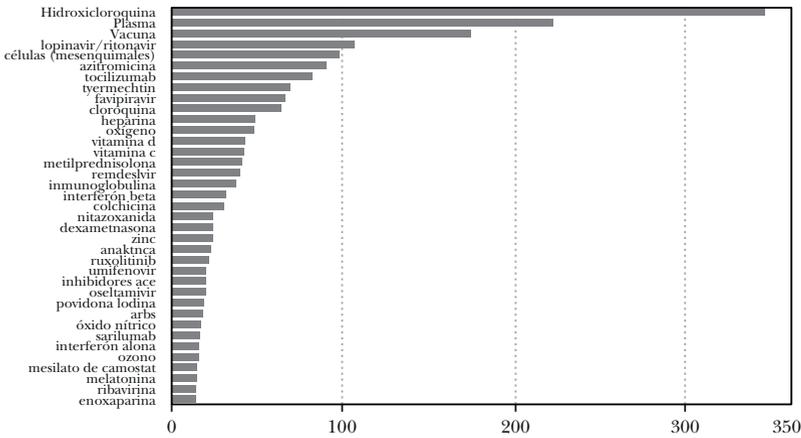
También hay que citar la combinación ritonavir-lopinavir (108 estudios), azitromicina (91 estudios, en muchas ocasiones en combinación con hidroxiclороquina), ivermectina (70

GRÁFICO 3.1: Estudios clínicos de tratamientos para la covid-19 registrados hasta el 8 de noviembre de 2020 en TrialsTracker

a) Número de ensayos registrados



b) Número de estudios registrados



Fuente: Bennett Institute for Applied Data Science y CEBM (2022).

estudios), vitamina D (44 estudios), vitamina C (43 estudios), colchicina (31 estudios), zinc (25 estudios) o la melatonina (16 estudios). También el plasma de convalecientes, con 223 estudios.

Cabe recordar, como muestra local del desconcierto de aquellos momentos, que algunos estudios con vitamina D realizados en hospitales de una comunidad autónoma española, y pese a tratarse de ensayos de muy pequeño tamaño (Entrenas *et al.* 2020) o estudios retrospectivos (Alcalá *et al.* 2021), llevaron a que el Consejero de Salud de esa Comunidad anunciara que tratarían

con esta vitamina a los pacientes y a los ancianos en residencias, una decisión que corresponde a la EMA y la Comisión Europea y, desde luego, muy lejana a las competencias de los departamentos de salud autonómicos.

La mayor parte de esos estudios eran observacionales, exponiendo a miles de pacientes con covid-19 a fármacos de efecto, como poco, incierto, incluso para aquel momento. Y, peor aún, usando diseños, metodologías y procesos de recogida de datos de baja calidad que no permitirían tanto resolver las preguntas planteadas sobre la efectividad de los tratamientos como aumentar la confusión.

Otros muchos estudios eran ensayos clínicos aleatorizados que se focalizaban en un único tratamiento (o en una combinación, como hidroxicloroquina más azitromicina). En su mayor parte, fueron desarrollados en un único centro y con bajos tamaños muestrales. Y, en buena medida, para justificar su insuficiente tamaño muestral, presuponían valores de efectividad del tratamiento enormes y poco realistas. Una revisión de cerca de 2000 estudios publicada en 2021 mostraba que hasta un 95% de los estudios clínicos covid-19 tenían diseños inadecuados para generar respuestas útiles (Bugin y Woodcock 2021).

Prácticamente todos los fármacos citados que se han evaluado en ensayos adaptativos de tamaño adecuado (RECOVERY [Nuffield Department of Population Health 2022], SOLIDARITY [OMS 2022], REMAP-CAP [REMAP-CAP Team 2022], TOGETHER [TOGETHER Network 2022], PRINCIPLE [Nuffield Department of Primary Care Health Sciences 2022] o I-SPY COVID-19 [QLHC 2022]) han fracasado como tratamientos para la covid-19. Eso no implica el fracaso de la investigación: demostrar que un tratamiento no es útil es extremadamente útil. Más aun, si ese tratamiento tiene potenciales efectos adversos y se está usando ampliamente en una población vulnerable (Walls *et al.* 2021).

La descoordinación mundial de la investigación clínica (Académie Nationale de Médecine, Académie Nationale de Pharmacie y Académie Vétérinaire de France 2020) y la baja calidad de buena parte de los estudios sí fue, sin embargo, un importante problema de la respuesta científica a la pandemia del que deberíamos extraer lecciones. La investigación clínica, siempre en humanos, tiene mecanismos (fundamentalmente a través de los comités éticos

de investigación) para evitar los estudios redundantes y los fútiles (por diseño inadecuado, por bajo tamaño muestral, inviabilidad o seguridad) (Dasgupta 2021; Luo y Qin 2020). También para suspenderlos cuando nuevas evidencias muestran la inferioridad (o la no superioridad a placebo) de alguno de los tratamientos a estudio.

Y —al menos en muchos casos— estos mecanismos han funcionado deficientemente. Incluso se han mantenido abiertos ensayos de hidroxiclороquina, ivermectina o plasma de convalecientes (Telford *et al.* 2021), cuando su ausencia de efectividad ya estaba demostrada por algunos ensayos de menor tamaño (Mitjà *et al.* 2021), por revisiones sistemáticas (Singh *et al.* 2021) y por los grandes ensayos adaptativos (WHO Solidarity Trial Consortium 2021; RECOVERY Collaborative Group 2020a).

La lección a aprender es que hay que revisar estos mecanismos de gobernanza de la investigación clínica (Meagher *et al.* 2020). Tanto los de la aprobación ética inicial como, y quizás sobre todo, los de seguimiento de los estudios clínicos ya aprobados. Esa revisión probablemente incluye mejores fuentes de información sobre los ensayos en curso (en el mundo) y sus resultados. Quizás cambios en los actuales registros de ensayos; quizás una tarea a abordar por las agencias de medicamentos para dar soporte a los comités de ética y lanzar alertas de suspensión de ensayos con determinados fármacos. Quizás, una mayor profesionalización (especialización y tiempo de dedicación) de los comités.

En el caso de España, es probable que debajo de estos problemas también esté el alto grado de fraccionamiento (hospital a hospital, servicio a servicio, centro a centro) de los grupos de investigación clínica. El Registro Español de Estudios Clínicos contenía 26 estudios con hidroxiclороquina o derivados (Muñoz de Nova *et al.* 2021). Como señalaban los miembros del Comité de Ética del Hospital de la Princesa «resulta poco probable que no exista un cierto grado de solapamiento entre algunos de ellos, con las consecuencias que esto conlleva en capacidad de reclutamiento y tiempo hasta completarlo, con el riesgo de que los trabajos carezcan de potencia suficiente para alcanzar conclusiones válidas». Interesantemente, los miembros de este Comité señalaban que «este solapamiento lo hemos podido observar incluso en los

estudios evaluados en nuestro comité, ante lo que se instó a los investigadores a unificar los ensayos, sin éxito» (NIH 2022).

Hay problemas cuya resolución requiere grandes tamaños muestrales y, por tanto, colaboración. Los grandes tamaños requieren redes de centros, al menos nacionales y, mejor aún, internacionales. Y crear, entrenar y mantener redes de investigación requiere estrategias de desarrollo, gestión de la investigación y tiempo.

3.1.2. La covidización de la ciencia

La innovación no suele crecer en el vacío y los resultados de investigación suelen tener antecedentes. La mítica de la investigación y el «talento» tiende a mostrarnos investigadores geniales con grandes descubrimientos disruptivos de un día para otro. La realidad es, simplemente, más real. Al menos en ciencias de la salud, un aparente «descubrimiento» disruptivo a menudo tiene años —cuando no décadas— de trabajo tras él. Con importantes infraestructuras y fondos dedicados. Puede haber partido de una idea disruptiva, pero lo usual es que desde esa idea a los resultados aplicados de la misma pasen muchos años. Las más de las veces, con mucho esfuerzo y muchos caminos aparentemente ciegos. Y no siempre ese trabajo da fruto. Al menos directamente (ya se ha comentado que saber que algo no funciona es también muy importante).

Por ejemplo, y para el caso de las vacunas frente a la covid-19, tras su rapidísimo desarrollo hay décadas de financiación de programas de investigación en inmunología y vacunas. En muchos casos relacionados con otros virus (sobre todo, VIH e influenza) y con los parientes cercanos del SARS-CoV-2 (SARS, MERS), que permitieron conocer mejor las vulnerabilidades del SARS-CoV-2. Y, no menos importante, con las nanopartículas lipídicas capaces de transportar el mRNA a través de la pared celular y liberar su material dentro de la célula. Y, también, innovación organizativa, como los esquemas *rolling review* de evaluación para autorización desarrollados por las agencias de medicamentos.

Esto mismo sucede también con algunas terapias (anticuerpos monoclonales, antivirales), procedentes de la investigación previa en VIH, de la experiencia con los cócteles de anticuerpos empleados en la crisis del Ébola y las experiencias con algunos otros virus.

Cuando científicos chinos publicaron, tan pronto como el 10 de enero de 2020, el genoma del SARS-CoV-2, los trabajos de preparación de las vacunas frente a la covid empezaron en días, simplemente porque los métodos de diseño de vacunas desarrollados previamente podían repositionarse para el SARS-CoV-2. Incluyendo sofisticados y recientes métodos de diseño de la proteína S que maximizan la capacidad de generar anticuerpos neutralizantes.

También era importante disponer de una amplia red de centros sanitarios capaces de desarrollar ensayos clínicos. Una enorme infraestructura «líquida» que durante las últimas décadas había venido creando la industria farmacéutica (y algunas instituciones como los National Institutes of Health en Estados Unidos o el propio National Health System en Reino Unido) para el desarrollo de ensayos clínicos de medicamentos y vacunas.

Una infraestructura de centros (no solo hospitales) y profesionales sanitarios (no solo de hospital) especialmente entrenada en el reclutamiento de candidatos para ensayos y su seguimiento intensivo con sujeción a las normas de buenas prácticas exigidas por las agencias reguladoras de autorización de medicamentos. Una infraestructura funcional inevitablemente embebida en la red asistencial (algo muy complejo en España, donde la reglamentación legal se empeña en desemparejar las estructuras asistenciales de las de investigación clínica).

En realidad, la ciencia iba a su paso cuando llegó la covid-19 removiendo todas las esquinas de nuestra sociedad y, por descontado, también las de la investigación. Los estudios clínicos, de golpe, se detuvieron. Muchos estudios fueron cancelados o demorados por la imposibilidad de compatibilizar la estrategia de no acudir a los hospitales y centros sanitarios con las visitas de seguimiento de los ensayos. En algunos países, como Reino Unido (Wyatt *et al.* 2021), los gobiernos dieron órdenes específicas de paralizar los estudios clínicos no-covid. En otros, fueron los propios centros sanitarios quienes dieron estas órdenes.

De repente, millones de dólares, euros, yuanes y otras muchas monedas fueron destinados por los gobiernos a la investigación de la covid-19. Muchas veces a costa de cancelar o demorar fondos para otras líneas de investigación también prioritarias (Pai 2020). Probablemente este proceso fue aún más acusado en las —muy

sensibles a su imagen institucional— grandes fundaciones privadas que financian grandes proyectos de investigación en áreas relativamente abandonadas, como las enfermedades tropicales o las minoritarias.

Gobiernos, medios de comunicación y la propia sociedad, perdieron interés en lo que no fuera covid. La financiación siguió el mismo camino. También los editores de revistas científicas han mantenido un interés desahogado por publicar en covid. Publicaciones que, por otra parte, recibían una atención desmedida de los medios de comunicación. Un estudio bibliométrico, con datos del repositorio *Pubmed*, estimó que los descriptores clave relacionados con la covid se habían multiplicado por 6,5 veces entre el inicio de la pandemia y junio de 2021, mientras que los no relacionados habían descendido un 10-12% (y los ensayos clínicos hasta un 24%) (Riccaboni y Verginer 2022).

Y todo esto sucedía con un sentido de «urgencia» y de «esfuerzo por contribuir a la lucha contra la covid». Lejos del sosegado ritmo académico basado en la cuidadosa evaluación de la calidad de los proyectos, su viabilidad, impacto potencial y la calidad de los equipos de investigación. La «urgencia» por investigar en covid era lógica. Los profesionales sanitarios y la sociedad tenían una desesperada necesidad de «soluciones» a nivel individual (prevención, tratamiento, etc.) y a nivel social (evitar la paralización de la economía). La necesidad de renovarse organizativamente para mantener la calidad de los proyectos en este contexto también era lógica, pero fue más descuidada.

Los grupos de investigación son sensibles a las necesidades sociales. Y también, y mucho, a la financiación y al «rendimiento» académico (proyectos competitivos obtenidos, publicaciones, etc.). Durante los dos últimos años muchos científicos —en todo el mundo, también en España— abandonaron sus líneas de investigación habituales y, desde diferentes disciplinas y trayectorias investigadoras muy variadas, se pusieron a trabajar en alguna de las muchas áreas de interés que presentaba la pandemia.

No es una situación nueva. El brote de Ébola de 2014-2016 en África occidental se acompañó de un cierto grado de *ebolización* de la ciencia, con cierta inyección de fondos, que en un tiempo muy breve aportó innovaciones en métodos diagnósticos,

tratamientos y vacunas (que han sido muy relevantes para los desarrollos en covid-19). También sucedió con el SIDA que, quizás, fue la primera enfermedad en la que vimos florecer este «excepcionalismo» científico.

La *covidización* de la ciencia tiene, como hemos apuntado, la lógica de la emergencia, del deseo de ayudar y de los incentivos académicos y financieros. Y, sin duda, tiene aspectos positivos. Pero también su propia problemática y sus inconvenientes (National Institute of Health and Care Research, NIHR 2021) (Brainard 2022; Adam 2020). Como poco cabe citar:

- La súbita incorporación de muchos investigadores *naïve* en áreas relacionadas con la pandemia, desarrollando proyectos de menor calidad pero aportando muchas publicaciones (Ioannidis *et al.* 2021). Un escenario de incremento del ruido (Ramanan *et al.* 2020) en un contexto de alta incertidumbre con dificultad para separar la evidencia de calidad de la paja (Honarmand *et al.* 2021), aparición de publicaciones retractadas, incremento de la confusión y erosión de la confianza en la ciencia. Además de estudios redundantes (que compiten por el reclutamiento de pacientes) y despilfarro. La ya comentada atención investigadora a la hidroxilcloroquina o la ivermectina son ejemplos de este problema.
- El progreso científico en otras líneas prioritarias puede demorarse si fondos e investigadores se desvían hacia el estudio de la covid-19. Incluye áreas como la investigación del cáncer pero también otras tradicionalmente maltratadas como la investigación en enfermedades tropicales, minoritarias y otras de gran relevancia (tuberculosis, resistencias bacterianas).
- La financiación extraordinaria de la investigación en covid se reducirá (ya lo está haciendo) a medida que la emergencia se vaya controlando y la sociedad, los medios de comunicación (generales y científicos) y los gobiernos vayan perdiendo interés. Ya sucedió con el brote de Zika (2016) o con algunos productos desarrollados en el brote de Ébola en África Occidental, que ya no estaban disponibles cuando dos años más tarde se produjo el brote de Ébola de la

República Democrática del Congo. Una línea de investigación nueva es una gran «inversión» (en conocimiento, recursos, tiempo, dedicación a la obtención de fondos, etc.) para abandonarla en poco tiempo (o cerrarla por falta de recursos).

Se ha calificado de «invasión epistémica» (Ballantyne y Dunning 2020) al proceso por el cual «bienintencionados» científicos con experiencia real en un campo se entrometen en otro, emitiendo juicios en áreas en las que carecen de capacitación y conocimiento de nivel «experto». Sin negar algún resultado positivo, no es un proceso neutral para la ciencia y la sociedad. Forma parte de la desgobernanza de la que hablábamos en el apartado anterior y tiene potencial para aportar, además de ruido, daño a otras áreas de la ciencia y a la propia investigación en covid-19.

3.1.3. Plataformas de ensayos clínicos adaptativos

En el lado contrario al de la desgobernanza, encontramos una importante innovación de la investigación clínica: los *bayesian adaptive platform trials* (Bhatt y Mehta 2016; Adaptive Platform Trials Coalition 2019; Park *et al.* 2020). Los ensayos adaptativos son un tipo particular de ensayos clínicos, que han sido —y continúan siendo— una parte esencial de la respuesta científica a la covid-19 (Dennis 2022), todavía poco familiares incluso entre los propios usuarios de esta información (Park *et al.* 2022).

Los ensayos clínicos aleatorizados son el paradigma de la investigación clínica y el patrón de referencia para la autorización de medicamentos y su uso generalizado en las indicaciones aprobadas. Pero tienen diversas limitaciones. Los ensayos convencionales suelen tener un tamaño muestral fijo, predefinido en el protocolo inicial, abordan un único tratamiento (frente a placebo o un comparador activo), y tienen un cierre predefinido cuando el último participante ha terminado el período de seguimiento preestablecido. Necesitan un tiempo para el reclutamiento de todos los participantes previstos y un tiempo para el seguimiento del último paciente reclutado.

Y no pueden ser adaptados si durante su desarrollo aparece nueva información (por ejemplo, la incorporación a la práctica

clínica de nuevos tratamientos). Aunque algunos ensayos «convencionales» (multigrupo, factoriales) pueden evaluar más de un tratamiento, tienen que limitarse a los preestablecidos en el protocolo inicial del estudio. Estas limitaciones de los ensayos convencionales eran especialmente relevantes en el contexto pandémico, fundamentalmente en los primeros meses.

Y es precisamente en este contexto donde los *adaptive platform trials* tienen importantes ventajas respecto a los ensayos convencionales. Son más eficientes (utilizan un solo grupo control para varios brazos activos), evalúan múltiples tratamientos en el mismo momento o lo largo del tiempo, incluyen análisis intermedios que permiten su adaptación (por ejemplo, suspender uno de los brazos, bien por éxito o por futilidad), pueden agregar nuevos brazos (por ejemplo, si aparece un nuevo tratamiento) o suspenderlos (por ejemplo, si nuevas evidencias muestran que un brazo no es efectivo o seguro).

Uno de los ensayos adaptativos más tempranos y que más información relevante ha aportado durante la pandemia ha sido el *Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy* (RECOVERY). El RECOVERY, iniciado originalmente en 175 hospitales de Reino Unido, se extendió rápidamente por otros países. Su simplicidad y el fuerte soporte del National Institute for Health Research fueron claves en su rápida expansión (Dennis 2022).

RECOVERY demostró, en un tiempo récord, la efectividad de la dexametasona en la reducción de la mortalidad de los pacientes con soporte respiratorio (RECOVERY Collaborative Group 2021a), de tocilizumab en pacientes con hipoxia e inflamación sistémica (RECOVERY Collaborative Group 2021b) y de una combinación de anticuerpos monoclonales (casirivimab más imdevimab) (RECOVERY Collaborative Group 2022a) en pacientes seronegativos. También, y no menos importante, RECOVERY demostró la ausencia de efectividad (en pacientes hospitalizados por covid-19) de lopinavir-ritonavir (RECOVERY Collaborative Group 2020b), hidroxicloroquina (Bratulic 2021c), azitromicina (RECOVERY Collaborative Group 2021c), colchicina (RECOVERY Collaborative Group 2021d), plasma de convaleciente (RECOVERY Collaborative Group 2021e) y aspirina (RECOVERY Collaborative Group 2022b), todos ellos fármacos que se habían propuesto o repropuesto

(y, en algunos casos, usado ampliamente) para el tratamiento de la covid-19 basándose en su actividad *in vitro* o en alguno de sus efectos (antivírico, antiinflamatorio, inmunomodulatorio, antitrombótico, etc.) de potencial interés en el tratamiento de la covid.

RECOVERY no ha estado solo. Otros ensayos adaptativos que han aportado información valiosa durante la pandemia incluyen el SOLIDARITY (OMS 2022), el *Platform Randomised trial of INterventions against Covid-19 In older peoPLE* (PRINCIPLE) (UK Research and Innovation, UKRI 2022), el REMAP-CAP (REMAP-CAP Team 2022), TOGETHER (TOGETHER Network 2022) e I-SPY (QLHC 2022).

SOLIDARITY, la plataforma adaptativa lanzada por la OMS en marzo de 2020, mostró la ausencia de efectividad de remdesivir en pacientes ventilados, así como de hidroxiclороquina, lopinavir, y los regímenes que incluían interferón, respecto a la reducción de mortalidad, inicio de ventilación asistida y duración de la estancia hospitalaria (WHO Solidarity Trial Consortium 2021, 2022). SOLIDARITY, que de momento ha reclutado más de 14.200 pacientes hospitalizados en 600 hospitales de 52 países, continúa actualmente evaluando la potencial efectividad de artesunato (un antimalárico), imatinib (un inhibidor de la tirosin-kinasa usado en oncología) e infliximab (un anticuerpo monoclonal usado en algunas enfermedades de base inflamatoria) (OMS 2022c).

PRINCIPLE es un ensayo adaptativo en atención primaria financiado por el Medical Research Council y el National Institute for Health Research de Reino Unido y coordinado por la Universidad de Oxford, que busca encontrar tratamientos que reduzcan la hospitalización por covid en pacientes de riesgo (Hayward *et al.* 2021). Hasta la fecha ha publicado estudios de eficacia con budesónida (resultados favorables, aunque no alcanzan los límites prefijados de superioridad sobre placebo) (Yu *et al.* 2021), azitromicina (negativo) (PRINCIPLE Trial Collaborative Group 2021), doxiciclina (negativo) (Butler *et al.* 2021) y colchicina (negativo) (Dorward *et al.* 2022).

REMAP-CAP, un ensayo adaptativo en pacientes en unidades de críticos, ha mostrado que lopinavir-ritonavir, hidroxiclороquina o la terapia combinada con ambos empeoraron los resultados en comparación con el grupo control sin terapia antiviral

(Arabi *et al.* 2021) y el nulo efecto del plasma de convaleciente (Estcourt *et al.* 2021), antiagregantes plaquetarios (REMAP-CAP Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators 2022), y heparina (REMAP-CAP Investigators, Activ-4a Investigators y Attacc Investigators 2021), aunque esta última podría tener un efecto beneficioso en pacientes no críticos (ATTACC, ACTIV-4A y REMAP-CAP Investigators 2021). Y efectos positivos para hidrocortisona (REMAP-CAP Investigators 2020), tocilizumab y sarilumab (REMAP-CAP Investigators 2021) (gráfico 3.2).

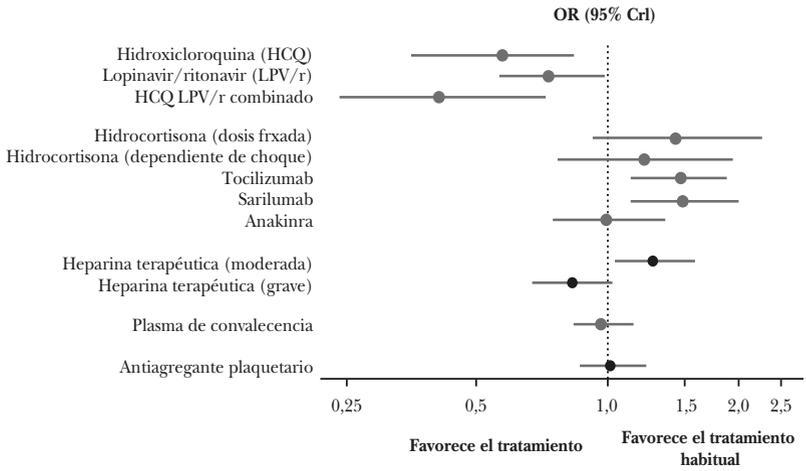
La plataforma adaptativa TOGETHER, dedicada expresamente a tratamientos repositionados, se inició como un proyecto conjunto entre investigadores de Brasil y Canadá. Han publicado trabajos con resultados negativos para metformina (Reis *et al.* 2022a), hidoxicloroquina (Reis *et al.* 2021), lopinavir-ritonavir (Reis *et al.* 2021) e ivermectina (Reis *et al.* 2022c), y positivos para fluvoxamina (Reis *et al.* 2022b). Las sucesivas intervenciones evaluadas en TOGETHER (esquema 3.1) ofrecen una idea del proceso de los ensayos adaptativos, con discontinuidades por efectividad o futilidad del tratamiento al alcanzar conclusiones.

El I-SPY COVID-19 Trial no ha publicado resultados hasta la fecha (junio 2022). El interés de incluirlo aquí surge por tratarse de una plataforma adaptativa estadounidense dedicada a ensayos clínicos en oncología que en muy pocas semanas desde el inicio de la pandemia se repositionó hacia los ensayos en covid-19 (Files *et al.* 2022; I-SPY Covid Consortium 2022), mostrando la versatilidad de este tipo de plataformas.

Los ensayos adaptativos no están exentos de algunos problemas metodológicos. Por ejemplo, el uso de controles no concurrentes a los tratamientos evaluados en el REMAP-CAP ha sido criticado, ya que podría sobreestimar la efectividad del tratamiento activo frente a los comparadores no concurrentes si, por ejemplo, otros aspectos de la atención han variado en el tiempo (Freidlin, Korn y National Cancer Institute 2021). También hay críticas respecto a la opacidad de los métodos estadísticos (quizás por falta de familiaridad) y los diseños no enmascarados.

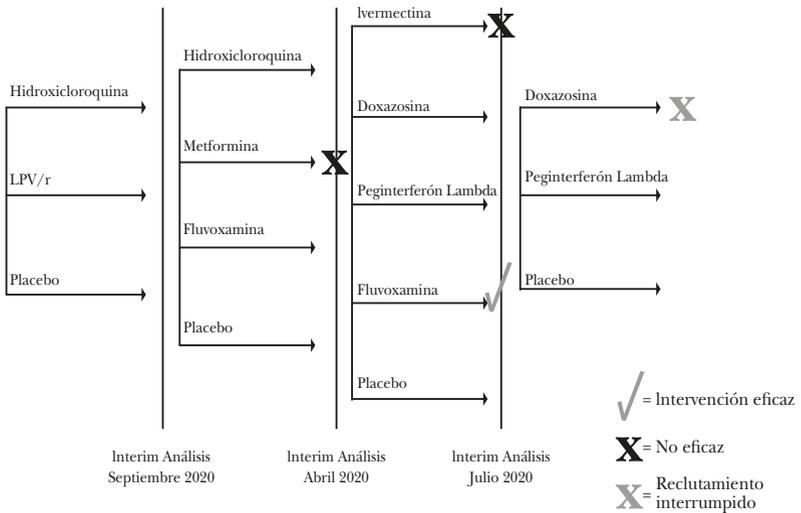
Adicionalmente, las agencias reguladoras no acaban de encontrarse cómodas autorizando indicaciones a partir de este tipo de diseños con datos sencillos, abiertos y, en la mayor parte de los

GRÁFICO 3.2: Resultados del ensayo REMAP-CAP



Fuente: Forrest *et al.* (2022).

ESQUEMA 3.1: Intervenciones evaluadas en el ensayo TOGETHER



Fuente: Forrest *et al.* (2022).

casos, desarrollados por promotores que no son los propietarios de los derechos, que no han seguido de forma estricta las normas de fabricación, conocidas como GMP (good manufacturing practices), que exigen a los ensayos promovidos desde la industria farmacéutica y que tampoco solicitan formalmente la autorización de la nueva indicación.

El papel jugado por los ensayos adaptativos en la respuesta a la covid contiene muchas lecciones de interés para la UE y para nuestro país. RECOVERY y REMAP-CAP reclutaron más de 50.000 pacientes en menos de 12 meses, originaron múltiples publicaciones en revistas de alto impacto y, más importante y pese a la reluctancia de las agencias de medicamentos, orientaron la gran mayoría de las guías de práctica para el tratamiento de la covid, incluyendo las de la OMS.

La mayoría de estos ensayos usaron protocolos maestros, con sucesivas enmiendas para incorporar nuevos objetivos (nuevos tratamientos). Aun con diseños abiertos (no enmascarados), usaron *endpoints* «duros» (por ejemplo, mortalidad) para minimizar los sesgos. Todos emplearon métodos sencillos —asequibles en la cabecera de la cama— de selección para el reclutamiento y de recogida de datos (lejos de los extraordinariamente extensos Cuadernos de Recogida de Datos [CRD] utilizados en muchos ensayos). Y la mayor parte se beneficiaron de incentivos de los gobiernos para promover la participación (especialmente RECOVERY). Todos redujeron la visibilidad de la complejidad estadística, con diseños complicados (en general bayesianos, salvo RECOVERY), pero resultados simples de usar en la práctica diaria y, casi todos, eran capaces de permitir análisis por subgrupos y de interacciones entre fármacos.

Pese a las diferencias, las plataformas de ensayos adaptativos recuerdan en muchas cosas a los grandes ensayos multicéntricos realizados en la década de los ochenta del pasado siglo, como los International Study of Infarct Survival (ISIS) (ISIS-1 1986; ISIS-2 1988; ISIS-3 1992; ISIS-4 1995). Ensayos simples, basados en la aleatorización y la evaluación imparcial de los *endpoints* para minimizar sesgos (Yusuf, Collins y Peto 1984). La variabilidad entre centros en los criterios de inclusión, las diferencias en los tratamientos coadyuvantes y otras variaciones no importaban porque la aleatorización dentro de cada centro y la inclusión de un gran

número de pacientes favorecerían que las variaciones se distribuyeran de manera similar entre los grupos en comparación.

Los pequeños costes de estos ensayos eran absorbidos por los investigadores y sus instituciones o, como mucho, requerían una financiación externa modesta, situación que favoreció la realización de ensayos muy grandes a muy bajo costo y alejados de situaciones de conflicto de intereses. En los ISIS, por ejemplo, solo había una página de recopilación de datos por sujeto, no se monitorizó ningún emplazamiento, no se «adjudicó» ningún evento y ningún investigador o institución recibió ninguna remuneración por el trabajo adicional (tampoco demasiado grande) que suponía participar en estos ensayos. Incluso asumiendo cierta variabilidad en los criterios de reclutamiento o diferencias en los juicios clínicos entre centros, difícilmente estas diferencias podrían influir en los resultados generales de un ensayo aleatorio enmascarado realizado en varios centenares de hospitales (Yusuf 2004).

El mundo se complicó desde mediados de los noventa e inicios de 2000. Crecieron las regulaciones. Las organizaciones de investigación por contrato (Contract Research Organizations, CROs), se convirtieron en una industria multimillonaria. Todos los participantes en la cadena (clínicos, investigadores, hospitales, instituciones, incluso las no lucrativas) quisieron su parte de una tarta que era alimentada por la industria farmacéutica. La preocupación por los conflictos de intereses creció y, con ella, la regulación para prevenir o detectar el fraude se endureció. Esta regulación requiere una documentación paralela que disparó la carga de trabajo de los investigadores (Yusuf 2004). Cada detalle debe ser documentado en un extenso CRD, muchas veces de centenares de páginas, y verificado por los monitores. Los costes de la investigación clínica se dispararon. Hasta el punto de que hoy pueden ser mayores que los propios costes de desarrollo de un tratamiento y encarecen notablemente muchos productos.

Las agencias de medicamentos (o, en nuestro caso, las directivas de la UE) implementaron guías burocráticas (en muchos casos, costosas e innecesarias) que se aplicaban por igual a la investigación financiada por la industria y a la investigación independiente, incluyendo los ensayos sin financiación externa. Por descontado, los gobiernos — pese a reconocer la importancia de los ensayos — apenas

mejoraron su financiación para poder soportar las nuevas cargas. La investigación independiente con ensayos de tamaño reducido se contrajo enormemente y los grandes megaensayos independientes desaparecieron hasta prácticamente su reaparición con la pandemia en forma de plataformas adaptativas.

El mantenimiento de estas plataformas tras la pandemia, y la extensión de sus ventajas a otras áreas (oncología, por ejemplo), van a requerir estrategias de buen gobierno de la investigación. Los esquemas de incentivos utilizados en Reino Unido para incrementar la participación de investigadores en los ensayos parecen una buena idea. También avanzar en modelos comunes de datos que puedan compatibilizar el CRD con las historias clínicas informatizadas y en el encaje de estos ensayos independientes en la autorización de nuevas indicaciones (o la suspensión de indicaciones previas).

Plantearse, al menos en la investigación independiente, qué regulaciones aportan valor y cuáles son innecesarias tampoco sería mala idea. En resumen, se trata de retomar la simplicidad de los ensayos y de la recogida de datos, desarrollar modelos digitales para los CRD y para compartir sus datos y, al extremo, simplificar y abaratar los ensayos clínicos. Es un aspecto esencial para la respuesta científica a las crisis pero también para el desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica en la Unión Europea.

Respecto a la gobernanza, y aunque no será sencillo por las divergencias entre los sistemas sanitarios y las redes de investigación en Europa, ir caminando hacia una autoridad europea de investigación clínica también puede ser útil (Dennis 2022). Definir las relaciones con la industria farmacéutica y biotecnológica y armonizar algunos aspectos de la regulación ética y de protección de datos será esencial en este camino.

En el caso de España, invertir en plataformas adaptativas, en inteligencia de investigación clínica (capacidad para desarrollar protocolos maestros) y, sobre todo, en la creación de redes de investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud son pasos previos imprescindibles para no quedarse atrás. No solo para responder a esta o a futuras pandemias, sino para el desarrollo de una investigación clínica capaz de ofrecer respuestas a las preguntas de salud y enfermedad de nuestra sociedad.

3.1.4. La respuesta de las agencias reguladoras

El 30 de enero de 2020, el día que la OMS declaró la covid-19 «emergencia de salud pública de preocupación internacional», las agencias reguladoras de medicamentos tenían entre poca y ninguna experiencia con vacunas para coronavirus. De hecho, no había ninguna vacuna aprobada para esta familia de virus. La «preocupación internacional» no tardó en transformarse en una crisis de salud pública de características y dinámicas más que dramáticas.

Las agencias reguladoras también tuvieron que innovar en su respuesta a la emergencia de salud pública. La European Medicines Agency (EMA 2022b), la UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA 2020) y Swissmedic (Swiss Agency for Therapeutic Products 2022) en Europa, la Food and Drug Administration (FDA 2022) y Health Canada (2022) en América del Norte, y diversas agencias reguladoras de Asia y Latinoamérica (Marinus *et al.* 2022), adoptaron durante la pandemia fórmulas de trabajo más ágiles, más flexibles y, también, una notable mayor interacción y colaboración. Entre agencias reguladoras, con la OMS, con las autoridades sanitarias de los diferentes países y con la industria farmacéutica (OMS e ICMRA [International Coalition of Medicines Regulatory Authorities] 2021). Para ello emplearon, muy resumidamente cuatro estrategias (Snair y Dimitrova 2022):

1. Desarrollo de guías para los fabricantes de vacunas, intentando orientar sus investigaciones preclínicas, clínicas y la propia fabricación de vacunas, para acelerar el camino hacia las autorizaciones de emergencia o condicionales.
2. Mejorar la interacción con la industria para acelerar los procesos de evaluación, fundamentalmente a través de la llamada «revisión continua».
3. Mejorar la transparencia y la comunicación pública de sus evaluaciones, para incrementar la confianza de la población y reducir la reticencia a la vacunación.
4. Incrementar la interacción y la colaboración entre agencias, tanto en las evaluaciones como, y quizás sobre todo, en el análisis de los problemas de seguridad que emergieron durante el seguimiento de la vacunación. También con la

OMS y con las autoridades de salud pública de diferentes países.

En general, y pese a algún claroscuro, su actuación puede calificarse de éxito. No solo porque el proceso de acceso al mercado de las vacunas covid duró 10-18 meses en lugar de los 10-15 años habituales (Krammer 2020; Graham 2020), sino porque una parte relevante de esa reducción se debió, precisamente, a las innovaciones introducidas por las agencias en la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización (*marketing authorisation applications*, MAA) para las vacunas (y también tratamientos) contra la covid-19.

Los tiempos para este proceso de obtención de la autorización pasaron desde los habituales 1-2 años desde la finalización de los ensayos fase III, a solo 1-2 meses. En realidad, y para ser exactos, las agencias de medicamentos no esperaron a la finalización de los ensayos fase III y de los estudios de calidad de la producción para iniciar el proceso de evaluación. Y con ello aceleraron notablemente su propio proceso de revisión pero también los procesos de desarrollo, evaluación clínica (ensayos fases I a III) y producción.

Orientaciones a la industria

Ya tan tempranamente como en junio de 2020, la FDA publicó una guía para fabricantes de vacunas que cubría los aspectos preclínicos, clínicos, de buenas prácticas de fabricación, controles necesarios para la producción, etc., incluso para plataformas tan novedosas como las de ARNm (FDA 2020). Esta guía detallaba aspectos como los *endpoints* a utilizar en los ensayos, los estándares para los ensayos fase III, el límite de eficacia del 50% para considerar las vacunas aceptables y otros aspectos que orientaron a los fabricantes en todo el proceso de desarrollo y producción.

De entrada, cumplir estos estándares obligaba a que los ensayos fase III reclutaran decenas de miles de pacientes que, adicionalmente, debían representar a personas de características muy diferentes, incluyendo personas mayores y otras con riesgo elevado de desarrollar covid grave. Una guía posterior, publicada en octubre de 2020 (aunque la versión actualmente accesible es la actualizada de 2022) (FDA 2022), fijaba estándares adicionales (por

ejemplo, un mínimo de dos meses de seguimiento mediano para la evaluación de seguridad).

Los estándares de la FDA tenían «agujeros». La vacunación pediátrica y la de embarazadas, entre otros. Estos «agujeros», quizás inevitables, hicieron que la vacunación pediátrica se iniciara muy tardíamente y solo con las vacunas que completaron posteriormente ensayos pediátricos y por tramos de edad. De hecho, para algunos tramos los ensayos aún no se han completado. En el caso de las embarazadas, y tras un cierto desconcierto inicial, tuvieron que tomar decisiones bajo alta incertidumbre hasta la aparición, bien avanzada la pandemia, de estudios observacionales (Snaiy y Dimitrova 2022).

Las guías de la FDA no estuvieron exentas de polémica, incluyendo una agria disputa con la Casa Blanca, que acusaba a la Agencia de fijar estándares demasiado altos para perjudicar al presidente Trump (Snaiy y Dimitrova 2022) que, recordemos, había prometido tener una vacuna autorizada para el Election Day (el *Tuesday next after the first Monday in the month of November*, según la legislación estadounidense) a inicios de noviembre. Es probable que las guías no buscaran solo orientar a la industria sino también «atar» a la FDA a sus propios estándares de calidad, limitando el intrusismo político en las decisiones técnicas de la Agencia. Probablemente, y en el contexto estadounidense de 2020 con un importante acoso político a la FDA, una ventaja más de prefijar los estándares de desarrollo de vacunas.

El ejemplo de la FDA no fue seguido por otras agencias. Pero en la práctica, y al menos para los países desarrollados, las decisiones de la FDA son igualmente trascendentes. Marcaban un mínimo común denominador metodológico obligatorio para las compañías de todos los países que tuvieran intención de comercializar sus vacunas en Estados Unidos o, simplemente, obtener la aprobación de la FDA. Una aprobación FDA (o EMA) es un sello de confianza en buena parte del mundo de enorme trascendencia en las estrategias comerciales de las empresas.

De hecho, los escasos mayores de 65 años reclutados en los primeros ensayos desarrollados por AstraZeneca, bajo los menos estrictos criterios de tamaño y diversidad muestral de la MHRA británica, generaron gran confusión inicial sobre la eficacia de esta vacuna en personas mayores (muchos países, incluido España,

tendieron inicialmente a no usar esta vacuna en personas mayores de 70 años que, paradójicamente, al final acabó con limitaciones de uso en jóvenes) y dificultaron su aprobación por la FDA que reclamaba nuevos ensayos acordes a sus estándares. De hecho, y pese a que AstraZeneca completó esos nuevos ensayos y su vacuna está aprobada en numerosos países, incluyendo los de la UE, la FDA aún no ha dado la autorización de emergencia para esta vacuna (ni ha explicado por qué no lo ha hecho).

Revisión continua

El principal instrumento que las agencias usaron para acelerar el ciclo de evaluación de las vacunas covid (y también de algún tratamiento) fue la llamada «revisión continua» (*rolling review*) (Speder 2021; Marinus *et al.* 2022), en la que los datos de los diferentes desarrollos y estudios (preclínicos, clínicos, de calidad) eran revisados a medida que estaban disponibles, sin esperar a que toda la información de todas las fases estuviera completada para presentar entonces la MAA e iniciar el proceso de revisión.

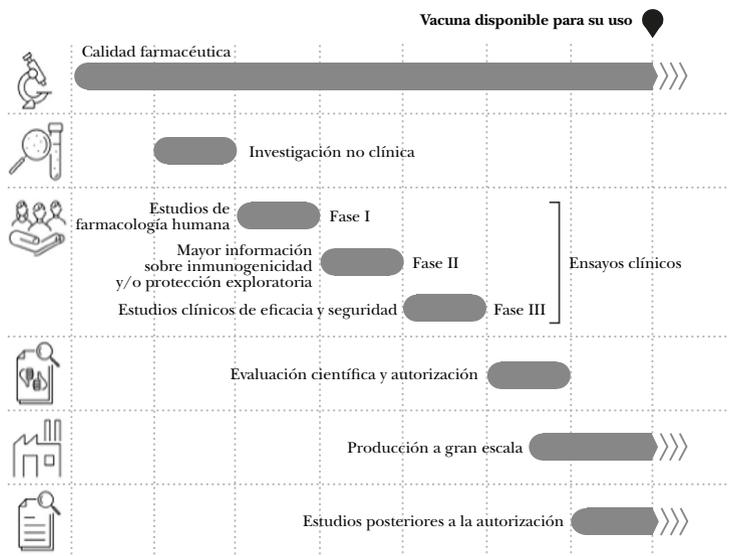
Bajo este mecanismo de «revisión continua», las agencias de medicamentos podían, de forma continuada, revisar los datos de un ciclo de procesos o estudios, evaluar sus resultados, solicitar información adicional o aclaraciones y orientar el desarrollo de los estudios posteriores (Bolislis *et al.* 2021). Y todo esto de una forma muchísimo más rápida que en las evaluaciones convencionales, autorizando el encabalgamiento de ensayos en diferentes fases, mientras se iniciaba la producción bajo normas de buena práctica y antes de que se presentara la solicitud formal de evaluación (esquema 3.2).

Este enfoque de revisión continua requiere una estrecha colaboración entre los innovadores (la industria farmacéutica) y las agencias de medicamentos, con una planificación minuciosa por ambas partes, una colaboración que se logra mediante interacciones frecuentes entre empresa y agencia, antes y durante el proceso de solicitud.

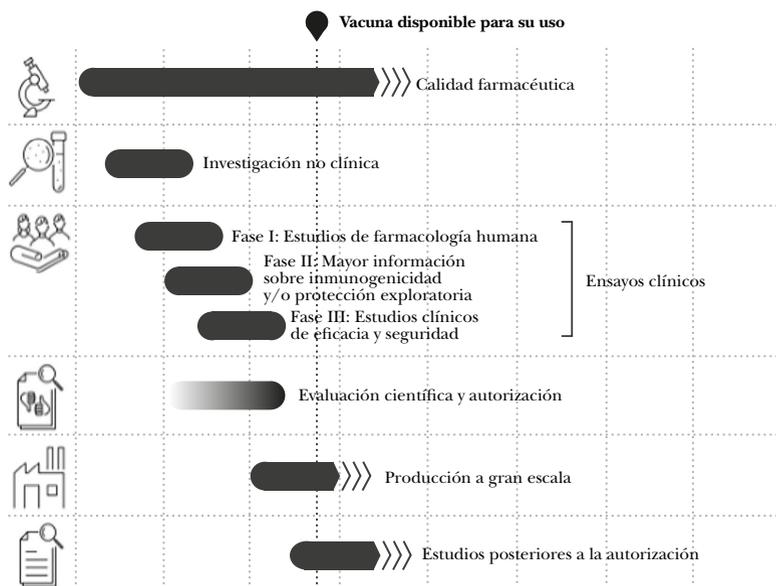
Las *rolling review*, originalmente diseñadas para situaciones de emergencia, han mostrado su capacidad para permitir la aprobación (condicional, de emergencia) de vacunas y tratamientos para la covid en un tiempo mínimo, manteniendo los estándares de efectividad y seguridad habituales de las Agencias.

ESQUEMA 3.2: Procesos en el desarrollo y autorización de vacunas. Estándar y covid-19

a) Vacunas estándar



b) Vacunas covid-19



Fuente: EMA (2022a).

Probablemente, también pueden ser de utilidad para acelerar la revisión de medicamentos prometedores más allá de las crisis sanitarias, especialmente en áreas necesitadas de mejores tratamientos (incluyendo tuberculosis, malaria, resistencias bacterianas). Podría ser de interés valorar si su uso pudiera ser ampliado a otras solicitudes de autorización de comercialización en situaciones por fuera de las crisis sanitarias. O, al menos, la posibilidad de incorporar algunos de sus procesos acelerados a los procesos ordinarios.

En todo caso, la experiencia covid-19 ha mostrado que cuando la información y los datos se envían en el momento en que están disponibles, permiten su revisión en paralelo con las actividades de desarrollo, ensayos y fabricación, y existe una mejor comunicación entre innovadores y reguladores, las autorizaciones de comercialización fluyen mejor.

Transparencia y comunicación pública

Una perogrullada bien conocida en salud pública —en parte relacionada con la inmunidad de grupo— es que para que una vacuna sea efectiva la población debe ser vacunada. La confianza en el rigor científico de los procesos regulatorios y la independencia en la toma de decisiones (el control de los posibles intereses en conflicto) es esencial para disminuir la reticencia vacunal por parte de la población. Especialmente en un contexto social donde proliferan las falsas noticias, el activismo antivacunas y las teorías acientíficas sobre la inmunidad, la identidad genética, los efectos adversos de las vacunas y los tratamientos mágicos (en realidad, sobre cualquier cosa entre lo divino y lo humano).

La confianza se genera, y se gestiona. Requiere una sólida trayectoria de transparencia y una adecuada comunicación pública. Las agencias reguladoras, obligadas a garantizar la confidencialidad de muchas de sus actividades (en parte para proteger patentes, en parte para evitar sobresaltos a las farmacéuticas en los mercados de acciones), suelen ser extremadamente sobrias en la información que ofrecen hasta el momento en que toman una decisión (de autorización, de suspensión de comercialización, de alerta, etc.). Incluso después.

Adicionalmente, estas decisiones tienden a comunicarse en formatos burocráticos, más dirigidos a empresas y profesionales

que al público en general. Sin embargo, las crisis de salud pública reciben una intensa atención mediática y supone un reto para el tradicional bajo perfil de comunicación pública de las agencias.

Por ejemplo, en septiembre de 2020, la FDA y la MHRA pausaron temporalmente los ensayos clínicos de la vacuna de AstraZeneca por la aparición de un caso de mielitis transversa (una afectación neurológica grave) en una persona vacunada. La paralización temporal del reclutamiento cuando aparece un efecto adverso grave es parte rutinaria de los estándares de buenas prácticas de los ensayos aleatorizados. Tiene por objeto realizar una revisión de seguridad y es relativamente frecuente. Habitualmente, no suele hacerse pública por las agencias o recibe entre poca y ninguna atención de los medios.

En este caso, el efecto adverso saltó a los medios a partir de la filtración de una reunión privada del director ejecutivo de la compañía con un grupo de inversores reunidos por la Banca Morgan. La noticia, recogida por la web STAT (Robbins, Feuerstein y Branswell), un medio estadounidense dedicado a noticias biotecnológicas y sobre industria farmacéutica, incomodó a la FDA que sugería que no había sido advertida (la versión de la farmacéutica fue diferente). Mientras los medios generales desbordaban noticias sobre el caso (incluso tuvieron acceso a información de la paciente con el efecto adverso), se hacían eco de las disputas entre AstraZeneca y los reguladores (Robbins *et al.* 2020) y de las declaraciones políticas sobre la «carrera de las vacunas» y los méritos y deméritos de las vacunas según país de origen. Tanto la MHRA como la FDA, y siguiendo sus pautas tradicionales, declinaron sistemáticamente comentar el tema y apenas dieron detalles de los motivos de la suspensión o, más adelante, de la reanudación de los ensayos.

Su estilo rutinario de abordaje de estos problemas, en tiempos no rutinarios, creaba sombras de opacidad y desconfianza. Es muy probable que, en este caso, el «sin comentarios» de las agencias no fuera la mejor idea. La percepción de que la política o los negocios están influyendo indebidamente sobre decisiones sanitarias de carácter técnico erosiona la confianza de la población en las vacunas y en las propias agencias. Así lo entendieron las nueve farmacéuticas que, en un intento de restaurar la confianza del público,

realizaron una declaración conjunta señalando su compromiso con la ciencia y que no solicitarían la autorización hasta haber demostrado la efectividad y seguridad de sus vacunas (Thomas 2020; Pai *et al.* 2021).

Otra crisis similar, probablemente más compleja y quizás peor gestionada, se produjo más adelante con la aparición de un infrecuente, pero grave, efecto adverso. Detectada inicialmente con la vacuna de AstraZeneca y poco después con la de Johnson & Johnson, la trombosis trombotocitopénica, que en muchos casos se presentaba como trombosis de senos cavernosos, especialmente en mujeres jóvenes, tenía una alta letalidad. Siendo un cuadro extremadamente raro en personas jóvenes, prácticamente desde sus inicios se asoció a las vacunas de adenovirus.

Este efecto adverso creaba una situación muy compleja en términos de comunicación de riesgos por la escasez de vacunas en la mayoría de países en aquel momento. No era fácil prescindir de una de ellas y los diferentes gobiernos se movían en todas las direcciones (y cambiando de sentido). La EMA, tras tomarse su tiempo, anunció que la relación riesgo-beneficio (frente a no vacunar) continuaba siendo favorable (EMA 2021a). Un dictamen seguramente correcto pero insuficiente para el tipo de decisiones que debían tomar los gobiernos que podían priorizar o no esa vacuna en grupos de edad con menor riesgo del efecto adverso o incluso esperar a disponer de otras vacunas si su incidencia era muy baja.

Al final, y pese a la recomendación *to speak with one voice* de la Comisión Europea (2021), se adoptaron casi tantas estrategias de uso de estas vacunas como países miembros de la UE. Unos suspendieron la vacunación con vacunas de adenovirus. Otros reservaron las vacunas de adenovirus para personas mayores, pero empleando límites de edad que podían variar entre 40 y 65 años según países, o ser diferentes para las dos vacunas de adenovirus autorizadas en la UE. Y, aun otros, se limitaron a advertir del efecto adverso o dar recomendaciones de acudir a los servicios sanitarios si aparecían síntomas compatibles con trombosis de senos cavernosos.

España, que había usado una primera dosis Vaxzevria para priorizar la vacunación de 1,5 millones de «trabajadores esenciales», fue un ejemplo paradigmático del desconcierto creado por el

efecto adverso y el dictamen genérico de la EMA. Primero, con sucesivos cambios en los cortes de edad empleados para las vacunas de adenovirus, que generaron confusión y polémica. Mas tarde, fijando en más de 60 años el límite para usar Vaxzevria (cuando buena parte de los mayores de esa edad ya habían sido vacunados con otras vacunas) y en más de 40 el límite para la de Johnson & Johnson.

Para los trabajadores esenciales de menos de 60 años que habían recibido una primera dosis de Vaxzevria se apostó por una segunda con vacunas de ARNm. Esta estrategia fue muy contestada por muchos «expertos» aduciendo, precisamente, que el dictamen de la FDA no establecía límites de edad. Ante las críticas y la presión mediática, se permitió que quienes lo desearan —y firmando un documento que les trasladaba la responsabilidad de esta decisión— pudieran recibir la segunda dosis también de Vaxzevria. Desafiando la recomendación formal y los esfuerzos de comunicación del Ministerio de Sanidad (que desarrolló y publicó ampliamente un estudio que mostraba la mayor reactogenicidad de las pautas heterólogas [Borobia *et al.* 2021]), esta última fue la opción elegida por el 75% entre los «trabajadores esenciales» (Dal-Ré, Farré y Lucena 2022). Una muestra clara de desconfianza en las recomendaciones de las autoridades sanitarias.

La transparencia en sus decisiones, incluso exponiendo las zonas grises de aquellas que se adoptan con mucha incertidumbre, es la base de la credibilidad de las agencias (Sharfstein, Goodman y Borio 2021; Lurie, Sharfstein y Goodman 2020; Plott y Sharfstein 2021), antes que evitar el conflicto con unos u otros gobiernos (Sharfstein 2020) y antes que esquivar las decisiones muy comprometidas; no solo por buen gobierno, sino para generar confianza y reducir la reticencia a vacunarse.

Las agencias de los diferentes países difieren en su nivel de transparencia. Algunas, como la FDA, publicaron sus propios análisis de los datos de la industria y, previamente a las autorizaciones de las vacunas, desarrollaron reuniones con expertos independientes y opciones para la discusión pública. En el otro extremo, se conoce poco de las evaluaciones realizadas por la National Medical Products Administration de la República China o el State Institute of Drugs and Good Practices of the Ministry of Industry and Trade

de la Federación Rusa. Un ejemplo de los efectos de esta falta de transparencia pudo verse en Brasil, que en menos de una semana pasó de anunciar «magníficos» resultados con Sinovac (Cohen y Moutinho 2021a) a una fuerte disputa con China por la escasa efectividad de esta vacuna (Cohen y Moutinho 2021b). Y todo ello con mínima información pública de calidad que diera soporte a cualquier posición.

Las actuaciones de las agencias reguladoras durante la pandemia ofrecen importantes lecciones para actuar en otras epidemias (las de gripe, por ejemplo) y también en otras áreas, incluso las no infecciosas. Entre ellas:

- a) Establecer guías de orientación para la industria que señalicen los objetivos del regulador, incluyendo los grupos de población que esperan ver en los ensayos.
- b) Mejorar la cooperación entre agencias y avanzar en la reducción de demoras en los procesos de autorización (revisión continua y métodos similares).
- c) Mejorar la transparencia en sus procesos, incluir expertos independientes en las revisiones y mejorar la comunicación pública, especialmente cuando la incertidumbre es muy elevada.

3.1.5. Real World Data (RWD) y Real World Evidence (RWE)

Si la respuesta científica para conocer la eficacia de los tratamientos vino de la mano de los ensayos adaptativos, en el caso de las vacunas una buena parte de las respuestas —y una vez publicados los ensayos fase III de autorización— nos han llegado desde los estudios observacionales con datos de la vida real (Real World Data, RWD).

La irrupción de la covid-19 ha conllevado enormes requerimientos de información (evidencias) para la toma de decisiones:

- a) Diagnóstica, no solo en el sentido etiológico, sino de valoración de la gravedad del caso y su pronóstico.
- b) Terapéutica, incluyendo la efectividad de potenciales tratamientos preexistentes (oseltamivir, hidroxiclороquina, ivermectina, dexametasona, etc.) o nuevos (plasma de convalecientes, antivirales) y en diferentes usos (prevención

- del contagio, prevención de la enfermedad grave, tratamiento de casos avanzados, etc.), de medidas posturales, etcétera.
- c) Preventivas, evaluando la efectividad y seguridad de diferentes vacunas para diferentes grupos de personas.
 - d) Medidas no farmacológicas, incluyendo confinamientos, aforos, aislamientos, distancia social, ventilación, lavado de manos, mascarillas (de diversos tipos), equipos de protección individual, etcétera.

La necesidad de evidencias en estos múltiples ámbitos se daba en un contexto de inmediatez, confusión (por ejemplo, propuestas de retirada de los tratamientos IECA/ARA), bulos (alteración DNA, afectación del feto, etc.) e información científica no contrastada, incluyendo *preprints* y trabajos retirados en revistas de gran prestigio y aceleración de los procesos regulatorios.

Cuando la covid-19 nos sorprendió, la mayor parte de las organizaciones sanitarias de los países desarrollados contaban con sistemas de información sanitaria (SIS) informatizados que tenían tres funciones básicas:

- 1) Permitir el almacenamiento, la búsqueda, recuperación y la transmisión de enormes cantidades de datos, en su mayor parte clínicos (historia clínica informatizada y los sistemas asociados de prescripción, dispensación, órdenes médicas, etcétera).
- 2) Dar soporte a la toma de decisiones clínicas y organizacionales y a las políticas/estrategias sanitarias, lo que requiere transformar esos datos en información orientada a la toma de decisiones.
- 3) Facilitar la atención remota que, a su vez, genera nueva información.

Los SIS tienen como sustrato bases de datos comunes o interoperables en continua actualización (a medida que se produce la atención) y un identificador único para cada persona cubierta que, en los sistemas de cobertura universal, transforman estos sistemas en poblacionales. De cada contacto con el sistema sanitario (visitas, ingresos, pruebas, prescripciones, etc.) queda un registro informativo.

El incremento —en calidad y cantidad— en el volumen de datos informatizados y su disponibilidad incrementa la facilidad para analizarlos y obtener información. Los sistemas de información actuales permiten construir cohortes de pacientes con alguna característica de interés (y sus controles), con seguimientos largos en el tiempo y *endpoints* (sean resultados clínicos relevantes, *surrogate endpoints* o procesos) más sofisticados y con mayor capacidad de ser empleados para generar información útil.

La contribución específica de los RWD puede organizarse en tres tipologías: descripción, predicción (o «explicación») y predicción contrafactual (inferencia causal). En los estudios descriptivos, los RWD se emplean para generar un resumen cuantitativo de algunas características de la realidad. Durante la pandemia los hemos empleado casi diariamente en los telediarios, mostrando la evolución temporal de la transmisión (datos diarios de «positivos», de hospitalizaciones, ingresos en UCI, fallecimientos, y muchos otros). También describiendo el tipo y frecuencia de los síntomas en cada momento, los tratamientos empleados, la proporción de vacunados, y cualquier otra cosa que se pudiera contabilizar. Y estratificados por sexo, por grupos de edad o por cualquier otra variable de interés.

Los estudios de asociación (o explicativos o predictivos) nos han permitido establecer asociaciones (no necesariamente causales) entre algunas características de las personas y algunos resultados futuros de interés. La relación entre edad y mayor gravedad, por ejemplo, se estableció muy tempranamente. También se emplearon ampliamente estos datos para construir modelizaciones predictivas de la evolución de las oleadas.

En los estudios de inferencia causal, los datos se usan para «predecir» resultados (*endpoints*) que no se producirían (o en distinta proporción) en ausencia de una determinada exposición (causa). Solo en este supuesto hablamos de RWE: evidencias causales generadas a partir de RWD. Los estudios de efectividad (que no de eficacia) de tratamientos o vacunas son el ejemplo arquetípico.

La covid ha expandido el uso de los RWD para describir, explorar asociaciones e inferir causalidad. Por ejemplo, un metaanálisis (con búsqueda hasta octubre de 2021) encontró 51 estudios RWD de efectividad de las vacunas covid (Zheng *et al.* 2022).

La diferencia con los ensayos clínicos es notable: incluían 39 millones de personas, en 14 países, con diferentes vacunas, en diferentes grupos poblacionales (trabajadores sanitarios, residencias, personas mayores, etc.) y con diferentes *endpoints* (desde el contagio sintomático a la hospitalización, la UCI, la necesidad de respirador, y otros). Y, sobre todo, en población real, no seleccionada.

Los resultados de estos estudios, muy similares a los de los ensayos clínicos de autorización, confirmaban la alta efectividad de las vacunas. Su volumen también permitía explorar fuentes de heterogeneidad (la cobertura poblacional de la vacunación, la edad, las variantes predominantes, etc.). Y, adicionalmente, ofrecían información novedosa que los ensayos de autorización finalizados en 2020 no podían ofrecer.

Los estudios RWD nos han ofrecido información de la efectividad de las vacunas (no solo una) en períodos con predominio de diferentes variantes (Britton *et al.* 2022; Andrews *et al.* 2022), en personas que habían pasado una primera infección, ya vacunadas o con inmunidad híbrida (Cerqueira *et al.* 2022; Hall *et al.* 2022; Hammerman *et al.* 2022; Nordström, Ballin y Nordström 2022), de la protección ofrecida por las terceras y cuartas dosis (Niesen *et al.* 2022; Bar-On *et al.* 2022; Magen *et al.* 2022; Accorsi *et al.* 2022), o del decaimiento de la protección frente a contagio con el tiempo desde la vacunación o la infección (Freikin *et al.* 2022; Goldberg *et al.* 2022).

También han ofrecido información sobre la efectividad de las vacunas usadas en niños y adolescentes (Dorabawila *et al.* 2022; Fleming *et al.* 2022; Sacco *et al.* 2022) y, sobre todo, han clarificado el uso en embarazadas, incluyendo los efectos sobre recién nacidos de madres vacunadas (Goldshtein *et al.* 2022). Dos recientes estudios con RWD, con amplias muestras (en los países nórdicos, con más de 157.000 embarazos (Carlsen *et al.* 2022) y en Canadá con más de 100.000 embarazos) (Fell *et al.* 2022) pueden ser especialmente importantes para reducir la reticencia vacunal en un grupo especialmente sensible y sobre el que no se habían realizado ensayos.

En todo caso, donde el RWD ha aportado una información excepcional es en los estudios de seguridad, superando con claridad los diseños clásicos de notificación y seguimiento pasivo (pese a que

aun mantengan importancia —al igual que la descripción de casos— aportando «señales» de seguridad). Estudios poblacionales, con diseños apropiados incluyendo un grupo control y muestras de gran tamaño (incluso decenas de millones de personas [Klein *et al.* 2021; Li *et al.* 2021]) han permitido un seguimiento de seguridad como nunca habíamos visto (Barda *et al.* 2021; Katsoularis *et al.* 2022; Li *et al.* 2022b), incluso detectando eventos adversos con incidencias extremadamente bajas, como la trombosis de seno cavernoso (Bikdeli *et al.* 2021) o la miocarditis (Witberg *et al.* 2021; Husby *et al.* 2021; Montgomery *et al.* 2021), e incluso estratificar estos riesgos por grupos de edad (Yusuf, Collins y Peto 1984).

Pese a que van estandarizándose sus métodos (diseños *new user*, *active comparator*, *target trial*, etc.), los estudios RWD no son fáciles y están sujetos a potenciales sesgos. La cada vez mayor disponibilidad de datos de mayor calidad venían expandiendo su uso pero la pandemia ha acelerado esta expansión mostrando su gran utilidad. No vienen a competir con los ensayos y no reducen la necesidad de ensayos clínicos controlados convencionales (el paradigma de investigación causal). De hecho, probablemente, la incrementarán, al añadir incertidumbre sobre la idoneidad de los tratamientos en estratos concretos de pacientes.

Aunque en algunas situaciones puedan producirse autorizaciones regulatorias en base a estudios RWE (especialmente en fármacos reposicionados), el peso de la regulación aprobatoria continuará basado, razonablemente, en los ensayos clínicos. En el otro extremo de la regulación, es más que previsible que en la vigilancia de seguridad posautorización crezca el peso de la RWE frente a los sistemas de declaración. La FDA y la EMA vienen, desde hace tiempo, dando pasos en este sentido.

Saltar de los RWD a la RWE requiere una gran pulcritud en el desarrollo de los estudios (y una gran transparencia en su publicación). La estrategia *target trial* y los diseños *new user active comparator* serán críticos en este camino.

El SNS, por sus sistemas de información y amplia cobertura poblacional, tiene fortalezas para el desarrollo de estos estudios. Con casi 50 millones de personas cubiertas podría haber aportado mucho más en este terreno, como hemos visto en Reino Unido y países nórdicos o, también, en las grandes aseguradoras

de Estados Unidos e Israel, en muchos casos con soporte de sus agencias o autoridades sanitarias. En el lado negativo, el SNS, y pese a las grandes inversiones en sistemas de información, tiene una enorme escasez de recursos destinados al análisis de datos, la capacidad investigadora en ciencias de datos es muy precaria y es muy reticente a la cesión de datos para la investigación y la evaluación de estrategias y políticas públicas.

3.2. Anatomía de la innovación

La disponibilidad de terapias para tratar cada vez con mayor eficacia la infección y las complicaciones de la covid-19 y, sobre todo, la posibilidad de prevenir la enfermedad o reducir su gravedad gracias a las nuevas vacunas, es producto de décadas de investigación y desarrollo. La aceleración y difusión del conocimiento que se ha producido desde que se secuenció SARS-CoV-2 ha abierto nuevas oportunidades frente a retos anteriores no resueltos. Así, la investigación de una potencial vacuna que prevenga la infección por VIH/SIDA ha contribuido al desarrollo de las distintas plataformas con las que producir vacunas frente al coronavirus. Pero el rápido avance en virología, inmunología y biología molecular que está sirviendo para controlar la pandemia y el aprendizaje adquirido en el «mundo real» se utilizará —de hecho, ya se está utilizando— para volver al VIH con mayores expectativas, para mejorar la eficacia de otras vacunas como la gripe, e incluso, para abordar otras enfermedades no infecciosas con intención preventiva o terapéutica.

El progreso no es lineal. Podría decirse que se produce en caminos paralelos que se cruzan continuamente y producen, en ocasiones, resultados parciales o definitivos. En el caso de las vacunas frente a un agente infeccioso, la evolución viene precisamente impulsada tanto por el éxito como por el fracaso. Problemas más complejos que no pueden ser resueltos con la tecnología existente reclaman nuevas alternativas.

Tradicionalmente las vacunas consistían en virus inactivados o bien atenuados. Este abordaje ha resultado muy exitoso en enfermedades como el sarampión, la viruela, la rubeola, la rabia o la

parotiditis. La inmunización frente a estas enfermedades no exigió un conocimiento particularmente preciso del funcionamiento del sistema inmunitario. No obstante, ese conocimiento fue creciendo en paralelo y ha sido vital para entender por qué aquella tecnología no resultaba efectiva frente a otros patógenos más complejos. Se hizo evidente que los virus que parasitan células apenas circulan por el torrente sanguíneo y así evaden la acción de la inmunidad humoral mediada por anticuerpos. En consecuencia, la investigación se dirigió hacia estrategias de inmunización que provocasen una respuesta celular mediada por linfocitos T. Aunque se observó que los virus atenuados eran capaces de provocar inmunidad celular, el riesgo potencial que supone un microorganismo vivo capaz de retomar su virulencia por nuevas mutaciones aconsejaba evitar esta alternativa.

3.2.1. El fracaso como fuente de conocimiento

La intensa búsqueda de una vacuna frente a VIH/SIDA, apoyada en un volumen muy importante de recursos, sirvió para explorar nuevas tecnologías: proteínas virales, vectores virales y ácidos nucleicos (Harris 2021). La plataforma de mRNA, que ha resultado exitosa frente a SARS-CoV-2, es un buen ejemplo de cómo, originándose el conocimiento preliminar en distintos momentos y lugares, un proceso fluido de fertilización cruzada ha permitido producir casi simultáneamente vacunas similares, aunque no idénticas. Son estas pequeñas diferencias, que se traducen en mínimas variaciones en efectividad y mayores en aspectos como la estabilidad en función de la temperatura, las que permitirán eventualmente hacer progresar la tecnología en el futuro inmediato.

La búsqueda de una vacuna frente al virus del SIDA comenzó en la década de los ochenta del siglo pasado. Es una historia de repetidos fracasos, pero fracasos que han sido informativos y que han tenido un papel trascendental en la evolución de la tecnología de las vacunas. Un conocimiento cada vez más profundo de la estructura, del comportamiento del virus en el organismo y de la evolución clínica (y analítica) de los pacientes permitió deducir que la inmunidad humoral era insuficiente para impedir la evolución de la enfermedad. Ello es así porque VIH parasita las células

y pasa directamente de unas a otras. Conseguir una respuesta inmunitaria celular es, por consiguiente, esencial. Esta circunstancia, junto a la extraordinaria capacidad de este virus de mutar, dificulta la obtención de una vacuna eficaz basada en las tecnologías tradicionales. Nuevas líneas de investigación permitieron descubrir la molécula gp120 que configura una protrusión de la cubierta viral que se une al receptor de la célula diana. Sin embargo, la vacuna elaborada directamente con esta proteína fracasó a pesar de generar anticuerpos específicos. En 2010, la investigación dio un giro brusco hacia un formato de vector viral basándose en una experiencia previa de 1984 en la que, en un modelo animal, un virus vivo de varicela modificado genéticamente produjo una proteína de la superficie del virus de la hepatitis B. En este caso, se utilizó el adenovirus Ad5, del resfriado común y más inofensivo, como vector, modificado para expresar genes del VIH. Tampoco este ensayo tuvo éxito, probablemente porque la respuesta inmunitaria se generó contra el vector viral y no contra las proteínas expresadas. Nuevos ensayos probaron, sin resultados apreciables, con combinaciones de dos componentes, incluyendo diferentes vectores virales y distintas variantes de la glicoproteína de membrana de VIH. Dos nuevas estrategias fueron evaluadas: la creación de un vector viral artificial que no provocara respuesta inmunitaria ni pudiera reproducirse y la introducción de antígenos de VIH en células dendríticas del propio paciente. Ambas están siendo evaluadas.

La ausencia de resultados llevó directamente a investigar con ácidos nucleicos, una tecnología de cuya factibilidad había alguna evidencia desde los años noventa del siglo pasado (Karikó *et al.* 2005) y que ya en la primera década de este se apreció la capacidad de generar tanto inmunidad humoral como celular. Así pues, el terreno para la «explosión» de estas tecnologías estaba preparado por conocimiento básico originado previamente. Obstáculos prácticos relacionados con la estabilidad, la inmunogenicidad en el caso del RNA y la transcripción se han venido solucionando a lo largo de los últimos 15 años de manera que todo estaba dispuesto para diseñar una vacuna sobre esta plataforma, pero la llegada de la pandemia redirigió los esfuerzos a la vacuna frente al SARS-CoV-2.

3.2.2. Campos de investigación que se superponen

El conocimiento del papel de la inmunidad celular en el cáncer ha abierto nuevas posibilidades de prevención y tratamiento. La línea de investigación de inmunoterapia en cáncer tuvo un hito relevante en 2015, cuando Carreño (Carreño *et al.* 2015) consiguió la primera prueba de concepto de respuesta de células T (CD8) a neoantígenos tumorales previa estimulación (con vacuna) en pacientes con melanoma. Previamente, en 2010, Kreiter *et al.* (2010) demostraron, en modelo de ratón, respuesta inmunitaria celular por translación y transcripción de mRNA sintético en células dendríticas.

Combinando este conocimiento, Sahin experimentó por vez primera en 2017 una vacuna personalizada en pacientes con melanoma generando inmunidad celular. Prácticamente al mismo tiempo, Balachandran publicó un artículo (Balachandran *et al.* 2017) en el que mostraba cómo en los pocos pacientes que sobrevivían al cáncer de páncreas existían células T programadas contra proteínas de este tumor. Poco después, en diciembre de 2019, ambos investigadores iniciaron un ensayo clínico con 20 pacientes. Meses más tarde reorientaron la investigación para producir, con esa plataforma, una vacuna para hacer frente a la pandemia de la covid-19. Este desarrollo se llevó a cabo en BioNTech, la biotecnológica fundada por el propio Sahin.

3.2.3. Pfizer y BioNTech: alianza para la transferencia tecnológica

Los acuerdos de riesgo compartido con el Gobierno impulsaron a Pfizer a invertir 2000 millones de dólares en un proceso que llevó a la Compañía a producir 2500 millones de dosis de vacunas cuando anteriormente solo producía 200 millones. Para ello mejoraron sustancialmente la productividad vía transformación digital en producción y ensayos clínicos fundamentalmente, de forma que la información de los participantes pudiera volcarse de manera instantánea (Quigley 2021). Además de estos avances en el proceso regulatorio, añadieron nuevas líneas de producción, internalizaron parte de la cadena de suministros y contrataron fabricantes externos (Zemmel 2021).

Pfizer carecía de experiencia en el desarrollo de vacunas mRNA por lo que estableció una alianza en 2018 con BioNTech para

producir una vacuna frente a la gripe con esa plataforma. BioNTech ponía el conocimiento de la tecnología y Pfizer la capacidad de manufacturar a gran escala. La pandemia hizo redirigir ese proyecto hacia SARS-CoV-2 a principios de 2020. La formulación inicial exigía muy bajas temperaturas de conservación lo que implicaba dificultades logísticas. La urgencia de la situación no permitía resolver este problema entonces. La tecnología se está revisando en estos momentos, no solo para facilitar su conservación sino también para ampliar la duración de la protección conferida.

3.2.4. El camino de los vectores virales

A pesar de que pudiera pensarse que los repetidos fracasos en el desarrollo de una vacuna para el VIH, basada en un vector viral, descartarían esta tecnología como generadora de células T, la investigación clínica demuestra lo contrario. La malaria, como el SIDA, es una enfermedad producida por un patógeno complejo y es por esa razón por la que el progreso hacia una vacuna eficaz es muy lento. En octubre de 2021, la OMS recomendó el uso de una vacuna cuyo desarrollo se inició en 1987, y que muestra una efectividad modesta, aunque razonable, como instrumento de salud pública.

La vacuna RTS,S ha sido desarrollada por GSK en base a su experiencia con la vacuna de la hepatitis B. Es una proteína compleja, basada fundamentalmente en la cubierta del parásito cuando entra por vez primera en la sangre, que se administra junto a un adyuvante (Laurens). Hay otras iniciativas en marcha. En 2005, el grupo del Instituto Jenner/Oxford, utilizó como vector el virus vaccinia modificado Ankara (MVA) expresando en su DNA la secuencia codificadora completa del antígeno y demostró eficacia en modelo de ratón. Inmediatamente se iniciaron los ensayos en fases clínicas que, además, fueron los primeros de un MVA recombinante en voluntarios sanos. Aunque esta vacuna provocó respuesta celular y cierta protección contra la etapa de infección hepática, no resultó eficaz ante la exposición natural. Posteriormente se usaron los adenovirus Ad26, Ad35 y ChAd63 como vectores. Los ensayos con este último vector, codificando el antígeno MSP1, más MVA, han mostrado una respuesta muy potente de células T con un «mix» CD4/CD8 y altos títulos de anticuerpos. En octubre de 2021 estos ensayos se encontraban

en fase II con resultados intermedios prometedores. Con esta misma plataforma se están ensayando alternativas más eficaces para la prevención de la tuberculosis. Este mismo grupo, utilizando técnicas analíticas avanzadas de inmunopeptidómica y bioinformática, identificó tres antígenos de BCG que expresaron en vectores virales (virus chimpancé ChAdOx1 y Vaccinia Ankara MVA) como refuerzo de vacunación convencional con BCG. De momento están obteniendo excelentes resultados en modelo animal (Bettencourt *et al.* 2020).

3.2.5. Selección natural e innovación

La estrategia de Moderna y su línea de investigación siguió otro derrotero, pero es representativa del funcionamiento del ecosistema de innovación (véase más adelante, apartado 3.4, que, junto con los científicos, involucra a otros actores relevantes (Afeyan y Pisano 2021). Moderna es la creación de Flagship Pioneering, un singular fondo de inversión que tiene como objetivo financiar y, eventualmente, comercializar ideas disruptivas en el ámbito de las ciencias de la vida. Su estrategia, denominada «descubrimiento emergente», pretende remedar los principios básicos que producen la evolución en la naturaleza: variabilidad y presión selectiva. El sustrato científico que dio origen a Moderna en 2010 fue la idea de utilizar mRNA para reprogramar fibroblastos y crear células madre con potencial para reconvertirse en otros tipos celulares (Warren *et al.* 2010). La viabilidad de la idea se apoyaba en trabajos previos que mostraban que modificaciones químicas del mRNA limitaban reacciones inmunes contra esta molécula (Karikó *et al.* 2005). Este planteamiento inspiró otro, que fue definitivo: usar mRNA para hacer realidad que las propias células del organismo fabricasen moléculas terapéuticas. La primera parte del proceso, generar «variabilidad», consistió en ensayar en modelo animal múltiples modificaciones químicas y composiciones terapéuticas de la molécula de mRNA para dotarla de estabilidad y capacidad de evadir el sistema inmune. La «presión selectiva» consistió en múltiples experimentos iterativos para entender las propiedades inmunogénicas del mRNA sintético, descartando o confirmando sucesivas hipótesis hasta encontrar un producto viable.

3.2.6. SARS-CoV-2 prueba de concepto y punto de inflexión para el futuro de las vacunas

En definitiva, el conocimiento que ha permitido disponer de las primeras y muy efectivas vacunas covid-19 por medio de vectores virales o mRNA se generó hace al menos tres décadas. El que está en la base de otras vacunas que se han aprobado más recientemente (virus inactivados o proteínas recombinantes) incluso más. El impulso para el desarrollo de las plataformas tecnológicamente más avanzadas ha derivado de la dificultad de producir algunas vacunas, como la malaria o el SIDA, con las estrategias más tradicionales (microorganismos inactivados o atenuados). La necesidad de obtener una sostenida y potente respuesta inmunitaria celular frente a patógenos complejos que parasitan células y mutan rápidamente, está en el origen de los desarrollos de las plataformas de vectores virales y ácidos nucleicos. Con una excepción parcial, que es la BCG para la tuberculosis. Sin embargo, esa vacuna, utilizada desde los años veinte del siglo pasado, es una cepa atenuada de *Mycobacterium Bovis* y genera una respuesta de células T CD8+ y CD4+, especialmente de estas últimas. Pero su eficacia es variable y por ello se necesitan alternativas.

Para el abordaje de la malaria y del VIH/SIDA, la investigación ha probado distintas aproximaciones. En el caso del VIH, ni las subunidades proteicas, ni los vectores virales, ni una combinación de ambas, ni tampoco las partículas virales sintéticas o las células dendríticas han tenido, de momento, éxito. Las esperanzas ahora están puestas en la plataforma de mRNA, especialmente tras los resultados obtenidos en covid-19. En el caso de la malaria, sin embargo, las expectativas con el virus del chimpancé ChAd63 como vector son positivas (aunque la vacuna recientemente aprobada para esta enfermedad es una proteína). Esto quiere decir que dependiendo de las características del patógeno —y de la fisiopatología de la enfermedad— un tipo de vacuna, o una combinación determinada, puede resultar más eficaz.

Es obvio que el conocimiento que se ha venido creando, con los logros y con los errores, ha circulado entre los grupos de investigadores centrados en diferentes enfermedades producidas por agentes infecciosos o en otras patologías. Y el progreso es evidente.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 han resultado una prueba de concepto a escala global y suponen un punto de inflexión para encontrar respuestas a problemas planteados por enfermedades como el SIDA, la malaria o el Ébola, o mejorar sustancialmente la eficacia de la prevención de la gripe o la tuberculosis. En el caso de la gripe, la tecnología mRNA permitirá acortar sustancialmente el tiempo entre la identificación de la mutación y la producción de la vacuna, ganando consecuentemente en eficacia. Pfizer y Seqirus van adelante con este programa.

Moderna empezó un ensayo clínico con una vacuna frente a las cuatro cepas recomendadas por la OMS. También se ha lanzado al tratamiento de enfermedades raras, patologías cardiovasculares y cáncer y está desarrollando vacunas para Zika, VIH/SIDA y citomegalovirus.

Todas las plataformas de vacunas han sido efectivas frente a algún patógeno. Y, en el caso del SARS-CoV-2 estamos viendo el potencial de muchas de ellas, incluso, recientemente, de las proteínas recombinantes (Novavax) y los virus inactivados (Valneva). Pero la inmunización frente a algunos agentes infecciosos se resiste a cualquiera de ellas. Se podría decir algo parecido con respecto a los tumores, aunque añadiendo el aspecto terapéutico. El conocimiento para producir vacunas ha avanzado, con una comprensión cada vez mayor de las características estructurales y funcionales de los microorganismos y/o las enfermedades y por medio de un conocimiento más profundo del sistema inmunitario. En este sentido, la investigación sobre el papel del microbioma elevará el nivel de ese conocimiento (Zheng, Liwinski y Elinav 2020).

Los investigadores que han progresado con la plataforma de vectores virales han resuelto problemas, obviamente, a través de procesos iterativos de ensayo/error. Los fallos en el desarrollo de una vacuna frente al VIH/SIDA han aportado mucha información sobre el efecto de combinar más de una plataforma. Quienes están tratando de encontrar esa vacuna saben ahora, por ejemplo, que el problema no está en el vector, salvo para algunas poblaciones en relación con algunos vectores virales. Y, en todo caso, esa información ha permitido impulsar la investigación en el papel del mRNA, una tecnología muy flexible que permite desarrollos acelerados. Una investigación que, por otra parte, trae causa en la

idea de contribuir a que el propio organismo prevenga y combata determinadas enfermedades, con un énfasis especial en el cáncer. La interrelación entre todas las líneas de investigación es profunda y compleja. Por eso, el reto para el futuro inmediato es incorporar inteligencia artificial en el proceso. Todo el conjunto de datos obtenido en los experimentos iniciales, los desarrollos preclínicos y las fases regulatorias pueden incorporarse en algoritmos que mejoren las predicciones de resultados.

3.2.7. Otras vacunas, otras enfermedades

En julio de 2021 BioNTech anunció su objetivo de desarrollar, usando su plataforma mRNA, una vacuna frente a la malaria efectiva y bien tolerada y, al mismo tiempo, implementar una solución sostenible de suministro. Para ello cuenta con su minifactoría *low cost* Biontainer (6). Por otro lado, Moderna ha hecho público el resultado positivo de la fase I de su vacuna tetravalente (mRNA-1010) frente a la gripe. Esta vacuna codifica la hemaglutinina de los virus estacionales A/H1N1 y A/H3N2 más B/Yamagata y B/Victoria. Trabaja además con una nueva vacuna que proteja adicionalmente, en una sola inyección frente a las cepas mencionadas de gripe más las cepas circulantes de SARS-CoV-2 y virus sincitial respiratorio (Bratulic 2021c). Más recientemente, en marzo de 2022, Moderna ha anunciado su compromiso de desarrollar vacunas para hacer frente a los 15 objetivos prioritarios identificados por la OMS (Knapp 2022). Ya están en desarrollo las vacunas frente a Ébola, VIH, Zika y Nipah. La Compañía Sanofi, por otra parte, redigirá también su plataforma mRNA al virus de la gripe (Bratulic 2021c).

La plataforma mRNA, que ha demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de la enfermedad producida por SARS-CoV-2, se está utilizando en estos momentos para tratar de prevenir el VIH/SIDA. Hasta ahora, y tras varias décadas de esfuerzo investigador, no había sido posible encontrar una vacuna frente al VIH. En marzo de 2022 el Instituto de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) ha iniciado el primer ensayo clínico (HVTN 302) de tres vacunas experimentales de mRNA. Las secuencias específicas han sido desarrolladas por investigadores del Scripps Consortium for HIV/AIDS Vaccine Development

(CHAVD) del Scripps Research Institute, con financiación de NIAID, el IAVI Neutralizing Antibody Center de Scripps, financiado por la Fundación Gates y contando con científicos de Moderna (NIH 2022). Una nueva área de I+D se ha abierto en relación con el covid persistente, un conjunto de síntomas — más de 200— difíciles de clasificar en una única entidad nosológica (Routen *et al.* 2022). Las causas posibles van desde el probable daño generado por la infección original hasta una respuesta autoinmune que produzca inflamación que afecte a vasos y nervios, pasando por la presencia crónica del virus (o una combinación de todas ellas). Sin embargo, al tiempo que se trata de entender este proceso y de encontrar biomarcadores que puedan servir para evaluar las estrategias terapéuticas se han iniciado ensayos con el objetivo, al menos, de reducir la inflamación y la presencia de microtrombos en el lecho vascular (NIHR 2021).

También los vectores virales contribuirán (y, de hecho, ya están contribuyendo) a la producción de nuevos medicamentos disruptivos. Su uso para transportar secuencias de ADN está ampliando enormemente el campo de las terapias génica y celular. En julio de 2023 la FDA había aprobado 22 nuevas terapias avanzadas mientras que la EMA lo había hecho con 11. Nuevos avances en expansión celular, como el uso de coadyuvante de insulina, permitirán lograr una mayor eficiencia (GlobalData 2021).

3.2.8. La importancia del ecosistema

Toda esta innovación no se ha producido en el vacío. Ni es producto de científicos aislados o compañías farmacéuticas actuando por su cuenta. Hace falta un ecosistema muy dinámico en el que participen necesariamente investigadores, emprendedores, la academia y los centros públicos de investigación, la industria, los inversores, los gobiernos y las organizaciones no gubernamentales que, junto con instituciones internacionales y otros organismos multilaterales, operan en el ámbito de la salud pública. La pandemia ha permitido generar un ecosistema global *ex novo* que ha resultado exitoso en el diseño y la producción de vacunas frente a SARS-CoV-2, aunque menos en cuanto a la distribución. Este ecosistema global se ha superpuesto a los ecosistemas de I+D de algunos países, no por casualidad los más avanzados científicamente.

Estos ecosistemas «nacionales» se caracterizan por una relación abierta y fluida entre los gobiernos, las universidades y centros de investigación, los investigadores, los inversores y las empresas. En el siguiente apartado (3.3) se desarrolla en mayor profundidad el marco conceptual del ecosistema de innovación.

3.3. Marco conceptual

Existen distintas aproximaciones a la descripción y análisis de los ecosistemas de innovación (OCDE 2021b; Murray y Budden 2017; Schwab [ed.] 2019; Bloomberg L.P.; Dutta, Lanvin y Wunsch 2020; Hollanders 2021). Algunas de ellas, como la promovida por el MIT (Murray y Budden 2017) trascienden la innovación e incluyen el emprendimiento siempre que esté, específicamente, dirigido por la innovación. En otros casos, la innovación va unida a la I+D. Todas contienen elementos conceptuales comunes y con frecuencia las métricas que utilizan se solapan. A efectos de esta publicación y en el contexto de los elementos determinantes que han permitido la rápida transferencia tecnológica del conocimiento dirigido a terapias y vacunas frente al SARS-CoV y sus múltiples variantes, se han tenido preferentemente en cuenta los modelos del MIT (Murray y Budden 2017) y la OCDE (2021b).

La connotación principal del modelo MIT es la de emprendimiento vinculado a la innovación. En la respuesta global a covid-19 ha habido sin duda emprendimiento, aunque no totalmente sincronizado. Es el caso, por ejemplo, de BioNTech y Moderna, que se constituyeron como *start-ups* unos años antes y encontraron, con la pandemia, una oportunidad para sus plataformas tecnológicas. Su expansión posterior ha sido extraordinaria, pero difícilmente habría ocurrido fuera del ecosistema en el que se crearon. El modelo OCDE es útil para analizar el papel de los distintos actores en el caso de España.

Obviamente, la situación generada por la pandemia es muy particular y en su respuesta no se encuentra representada toda la innovación del país (ni todos sus agentes). Pero es una ventana oportuna para observar el comportamiento del Sistema

Español de Ciencia, Tecnología e Innovación. Este viene definido en la Ley de la Ciencia, Tecnología e Innovación de 2011 como «el conjunto de los agentes, públicos y privados, que llevan a cabo las funciones de financiación, ejecución o coordinación, así como el conjunto de relaciones, estructuras, medidas y acciones implementadas para promover, desarrollar y apoyar las políticas de investigación, desarrollo e innovación en todos los campos de la economía y la sociedad».

En general, la noción de ecosistema implica un espacio físico definido, caracterizado por la interrelación de una serie de actores críticos y, en el caso de la innovación, donde el conocimiento produce eventualmente un impacto en la sociedad, los actores relevantes (comunes a la mayor parte de los modelos) son los gobiernos, las empresas, las universidades y centros de I+D, los inversores y los emprendedores. El marco conceptual del MIT se centra en cuatro elementos clave: 1) las instituciones fundacionales, 2) las capacidades distintivas de innovación y de emprendimiento, 3) las ventajas comparativas y 4) el impacto.

Las instituciones fundacionales incluyen las normas explícitas e implícitas que permiten y facilitan las inversiones en una serie de capacidades y activos que en último extremo favorecen la transferencia de conocimiento. Las capacidades de innovación y de emprendimiento son consideradas como los «motores» del sistema. La capacidad de innovación implica no solo el desarrollo de la ciencia básica sino su aplicación concreta en productos y servicios tecnológicos capaces de resolver problemas.

La capacidad de emprendimiento no es sino el desarrollo de vehículos apropiados para llevar a cabo aquella transferencia tecnológica. Es la combinación de ambas capacidades en el marco de las instituciones fundacionales lo que eventualmente produce un impacto en un territorio. En ocasiones, el impacto trasciende ampliamente el territorio propio del ecosistema, porque este ha desarrollado una ventaja comparativa global en un área determinada de conocimiento. En el caso concreto de vacunas y tratamientos frente a covid-19 no resulta extraño que haya sido en determinados clústeres altamente especializados en ciencias de la vida donde se han originado las innovaciones más importantes, y, en todo caso, las primeras en llegar al mercado global.

El núcleo fundamental del modelo MIT, que permite evaluar en profundidad los ecosistemas de emprendimiento dirigido por la innovación lo constituyen las capacidades de innovación y emprendimiento. Los considera una especie de función de producción que relaciona una serie de *inputs* y *outputs*. Aunque los *inputs* de las «funciones» de innovación y emprendimiento son distintos, responden, sin embargo, a las mismas categorías: capital humano, financiación, infraestructura, demanda y cultura e incentivos. En este terreno es en el que juegan e interaccionan los agentes mencionados más arriba, acciones que quedan reflejadas en las métricas del modelo.

El concepto de sistema de innovación que maneja la OCDE (1997) se articula en dos ejes: por una parte, el proceso de creación de valor que lleva desde la generación de conocimiento a su implementación y subsiguiente resolución de necesidades sociales específicas. Por otra, en la comprensión de los vínculos establecidos entre los actores de ese proceso de innovación. Esta es una relación compleja y dinámica, multilateral, en la que cada actor aporta su particular *know how*. De su fluidez y efectividad dependen, en última instancia, los resultados del ecosistema.

Al igual que en el modelo del MIT, los actores del ecosistema de innovación están inmersos en un contexto general llamado «Condiciones del Marco» que refleja el conjunto de circunstancias, políticas, legales, socioeconómicas y culturales que envuelven todas las interrelaciones. El modelo pone un énfasis especial en la necesaria intermediación entre el nivel de generación de conocimientos y el nivel (empresarial e inversor) que facilita la transferencia tecnológica. Insiste además en los mecanismos de selección y priorización de las ideas que pueden implementarse.

En ambos modelos, los ecosistemas se autosostienen. El valor que generan es fuente de nuevos recursos con los que abordar la transferencia de nuevas ideas dirigidas a solucionar otras necesidades y retos sobrevenidos. Este ha sido el caso con la aparición de la pandemia, donde las respuestas más ágiles se han producido en los ecosistemas más completos e integrados en los que además concurría el hecho de su ventaja comparativa en el ámbito de las ciencias de la vida.

3.4. Nuevas estructuras en el ecosistema de innovación

La estructura de la industria y su aparente baja rentabilidad, al menos hasta la fecha, trae consigo una escasa inversión en I+D e innovación en los bioprocesos de producción. Hay otras razones, como que se trata de prevención y no de tratamiento, o que sus efectos se producen a largo plazo y los países solo las compran en momentos puntuales.

En cualquier caso, la pandemia ha demostrado que se necesitan políticas que estimulen la innovación. Como señala Wouters (Wouters *et al.* 2021), esto es precisamente lo que ha sucedido en el caso de covid-19, debido al papel tractor que ha tenido el sector público. El sector público tendrá que seguir apoyando o diseñando nuevos instrumentos financieros para atraer capital privado. La compra pública tiene que moverse en el mismo sentido, incluyendo compra anticipada y riesgo compartido. O aceptando, incluso, una cierta asimetría de riesgo, asumiendo el sector público una mayor cuota hasta que se modifique el *statu quo* actual.

Hay una clara especialización vertical en la I+D, como en el resto de la industria farmacéutica. Las grandes compañías ponen el foco en el desarrollo clínico y en la producción y comercialización, mientras que las instituciones académicas y las *start-ups* biotecnológicas se encargan de la innovación en las etapas tempranas. Los ejemplos abundan: Oxford (AZ), Harvard (Janssen), BioNTech (Pfizer), Moderna, CureVac... La pandemia está, por otra parte, cambiando el paisaje. Se aprecia en el aumento de la capacidad productiva existente en los actuales fabricantes y en la cantidad de acuerdos con las organizaciones de desarrollo y fabricación por contrato (CDMO, por sus siglas en inglés), aparte de por la introducción de la plataforma de mRNA. Probablemente esta situación se mantendrá en el futuro. Especialmente porque tras la covid-19 es previsible que se incremente la demanda de nuevas vacunas para todo tipo de patologías, infecciosas o no. Incluso para prevenir alguna de las enfermedades infecciosas frente a las que las actuales vacunas no son demasiado efectivas.

El día 17 de abril de 2020, el NIH anunció la puesta en marcha de la colaboración público-privada ACTIV (Accelerating covid-19 Therapeutic Interventions and Vaccines) con el objetivo

de desarrollar una estrategia coordinada de I+D para priorizar y acelerar el desarrollo de los medicamentos y vacunas más prometedores. Incluía a un número relevante de compañías farmacéuticas, Departamento de Salud, CDC, FDA y EMA. A estos efectos, tanto las agencias gubernamentales como la industria aportaban infraestructura, *expertise* y financiación en un nivel de colaboración sin precedentes.

Obviamente se necesita establecer criterios compartidos para priorizar la plétora de candidatos a vacuna o terapias y conectar las redes de ensayos clínicos para analizar nuevos y reconvertidos candidatos rápida y eficazmente.

La iniciativa (NIH 2020) se desdobra en cuatro áreas concretas para 1) poner en marcha un foro colaborativo que identifique tratamientos en preclínica, estableciendo para ellos un repositorio, facilitando el acceso a *high-throughput screening* (proyección de alto impacto) y validación en modelo animal, 2) acelerar el proceso de autorización de entrada en fases clínicas de los productos más prometedores, 3) mejorar la capacidad y efectividad de los ensayos clínicos, y 4) acelerar la evaluación de los candidatos a vacuna para ofrecer una autorización rápida.

Por su parte, y conectado con lo anterior, la FDA creó en paralelo un programa especial para posibles terapias: CTAP (Coronavirus Treatment Acceleration Program) dirigido al desarrollo de antivirales, inmunomoduladores, anticuerpos neutralizantes y terapia génica y celular (incluyendo vacunas). De esta manera, la FDA ofrece a ACTIV su experiencia y conocimiento en el diseño de ensayos clínicos, maximizando la eficiencia, al tiempo que facilita el proceso regulatorio en aquellos productos priorizados por el programa del NIH. A fecha de 31 de agosto de 2021, la foto que ofrece CTAP es la siguiente: más de 650 posibles medicamentos en etapas de planificación, más de 470 ensayos clínicos en desarrollo, 11 tratamientos covid-19 autorizados para utilización por el procedimiento de urgencia y un tratamiento aprobado.

También están surgiendo nuevas tecnologías en la producción de vacunas. Entre otras cosas, la pandemia ha mostrado cómo el diseño de unas vacunas eficaces no es suficiente. Cómo se producen, liberan y distribuyen esas vacunas a gran escala es igualmente crítico. Esto afecta al diseño de las plantas y las operaciones,

y es importante para futuras pandemias. A este respecto, el Reino Unido ha creado VMIC (Vaccines Manufacturing and Innovation Centre) para dar respuesta a las necesidades en forma de innovación en los procesos de producción, incluyendo tecnologías de un solo uso. Sus objetivos son: 1) producir vacunas rápidamente y a bajo coste; 2) ayudar a los desarrolladores a que sus prototipos sean escalables, económicos y comerciales; 3) ofrecer experiencia, conocimiento y capacidad técnica de sus socios académicos, industriales e investigadores, y 4) capacidad de respuesta urgente. VMIC es una iniciativa fundada por tres instituciones académicas y apoyada por tres socios industriales. La financiación proviene de UK Research and Innovation (UKRI), una entidad pública vinculada al Department for Business, Energy and Industrial Strategy. Los socios fundadores académicos fueron la Universidad de Oxford, la London School of Hygiene & Tropical Medicine y el Imperial College, mientras que los industriales incluían a Merck, J&J y GE Health Care. El VMIC se creó en 2018 pero se completó (y mostró todo su potencial) en 2020 cuando recibió un enorme impulso financiero para acelerar el desarrollo de la vacuna Oxford-AstraZeneca. El Gobierno lo definió como un centro altamente especializado capaz de responder a una pandemia produciendo millones de dosis muy rápidamente. Un centro situado en la intersección de la investigación pública y privada, que actúa de puente entre ambas, capaz de producir moléculas (o vacunas) para avanzar a las fases II y III de ensayos clínicos sin mayores obstáculos administrativos ni complejas negociaciones y de obtener inversión privada para, sumada a la inversión pública en infraestructura, abordar nuevos retos globales como la resistencia a los antibióticos. Recientemente, y a pesar de todo ello, se ha generado una importante polémica por la intención del Gobierno de poner en venta la instalación con el argumento de que la capacidad de producción de vacunas se ha expandido extraordinariamente. El BMJ publicó en 2022 un editorial en el que se reflejan las críticas a esta desinversión (Glover *et al.* 2022).

Los ecosistemas de los países que han sido punta de lanza en el desarrollo y producción de vacunas y nuevas terapias ya funcionaban con enorme eficiencia y cumplían sobradamente con el requisito de autosostenibilidad. Eso es lo que ha permitido

un respuesta ágil y veloz. Se han introducido, además, nuevos actores y se han creado nuevas dinámicas. Se ha reforzado la actividad entre industrias para acelerar la producción. Los gobiernos han dado un fuerte impulso a la demanda, comprando *ex ante*. Las estructuras y las relaciones entre gobiernos, empresas y centros de investigación se han ampliado y dinamizado aún más. Se ha visto con la creación de ACTIV para agrupar a los elementos más relevantes un propósito común.

Se ha reforzado la capacidad de innovación sumando agentes públicos y privados como muestra la creación de VMIC en el Reino Unido. En definitiva, se han dado —por distintas vías, entre ellas la compra anticipada y la compartición de riesgos— los incentivos necesarios por los gobiernos para estimular la innovación. Los modelos de ecosistema de innovación no son prescriptivos, pero si indican qué operadores deben interactuar y qué procesos deben producirse correctamente para que la innovación fluya y sus resultados generen un impacto positivo en la sociedad. Este ha sido el caso.

3.5. España: recursos para la I+D covid-19

3.5.1. Recursos para la I+D en tratamientos y vacunas frente a covid-19

Las administraciones públicas españolas han invertido en la I+D relativa a la pandemia unos 151,8 millones de euros, de los cuales 22,6 millones han sido repartidos (aunque su ejecución se distribuirá a lo largo de los próximos tres años) por las administraciones territoriales. Por parte de la Administración del Estado se han empleado tres vehículos: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 24 millones de euros; CDTI, 15,8 millones de euros y Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 15,5 millones de euros. Por otra parte, la Conferencia de Rectores (CRUE) aportó 8,5 millones de euros, financiación procedente del Santander (cuadro 3.1). El Estado ha gestionado, además, la filantropía privada para apoyar la I+D frente a covid-19. La plataforma de «Salud Global» del CSIC recibió 5 millones de euros de MAPFRE en marzo de 2020, 25.000 euros de Talgo en julio de 2020 y 7 millones

CUADRO 3.1: Financiación pública para Investigación y Desarrollo (I+D) frente a covid-19. España, 2021

	Subvenciones euros (€)	Préstamos euros (€)
ISCIII	24.000.000	
CSIC	15.470.343	
CDTI	15.767.976	73.951.599
Total Administraciones del Estado	55.238.319	73.951.599
CC. AA.	22.616.743	
Total Administraciones Públicas	77.855.062	73.951.599
CRUE (SANTANDER)	8.471.605	
Total	86.326.667	73.951.599

Nota: El dato de las CC. AA. es hasta 2025.

Fuente: Elaboración propia a partir de IGAE (2023), CDTI-E.PE (2022), CSIC (2022), ISCIII (2022) y CRUE Universidades Españolas (2022).

de euros de UNESPA en junio de 2021. Así mismo, el Ministerio de Hacienda ha ingresado donaciones por valor de 17.214.914 euros, datos facilitados en junio de 2020. Una parte de esta cantidad —10,4 millones de euros— fue previamente anunciada, en mayo de 2020, por el Ministerio de Ciencia, quien comunicó que procedía de 285 particulares y 32 empresas.

El ISCIII ha repartido sus recursos (24 millones de euros, subvenciones en el 100% de los casos) en 120 proyectos, en 13 de los cuales los recursos han ido destinados a ensayos clínicos. Esto supone que aproximadamente el 11% de los proyectos y el 22,5% de la financiación se ha dedicado a desarrollo (D) y el 89% de los proyectos y el 77,5% de los recursos, a investigación (I). Los grupos de investigación que han recibido los recursos están vinculados directa o indirectamente al Sistema Nacional de Salud, lo que también incluye a algunos grupos relacionados con el CSIC o con universidades, además, obviamente, del propio ISCIII. El grueso de la financiación del ISCIII ha ido a proyectos de investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad, la caracterización del virus y la respuesta inmunitaria a la infección, y especialmente a estudios epidemiológicos. En menor medida a reposicionamiento de fármacos, práctica clínica y biomarcadores y sensores. A la investigación en vacunas ha dedicado el 9% de este Fondo covid.

El CSIC ha repartido el dinero recibido en 67 proyectos entre sus grupos de investigación.

Todos son proyectos de investigación salvo en cinco casos en los que los recursos han ido a financiar ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos (7,5% de proyectos, 5% aproximadamente de gasto). Los recursos se han dirigido fundamentalmente a modelos computacionales y estudios epidemiológicos, a la investigación (no al desarrollo) en vacunas, y a la investigación en la etiopatogenia y la respuesta inmunitaria. Partidas menores han financiado el reposicionamiento de moléculas terapéuticas.

La CRUE ha repartido sus recursos entre 37 grupos propios de las universidades, y excepcionalmente del CSIC. En un caso puntual se ha financiado (parcialmente) un ensayo clínico, lo que supone el 1,8% de los recursos. Fundamentalmente se ha financiado investigación en tratamientos, diagnóstico y ciencia de datos. El cuadro 3.2 sintetiza cuál ha sido la financiación de cada institución en los principales destinos de la Investigación y Desarrollo frente a covid-19.

El CDTI ha empleado, en iniciativas covid-19, cerca de 90 millones de euros, destinados a 74 empresas pymes y a 23 no pymes. De esa cantidad, 74 millones se han repartido en forma de préstamos. El resto en subvenciones (cuadro 3.3). El porcentaje (en euros) de los préstamos otorgados a pymes es del 55% y el porcentaje de subvenciones a estas empresas ha sido del 63%. La inversión media de la subvención que ha recibido una pyme es del 60% de la recibida por una no pyme, mientras que el préstamo medio recibido por la pyme supone un 16% del equivalente de una no pyme. Una parte significativa de las subvenciones a empresas del CDTI (44%) ha financiado el desarrollo de elementos de la cadena de producción de vacunas (luego utilizados en la producción de vacunas en otros lugares) y, específicamente, 2.500.507 euros a la producción de una vacuna de proteína recombinante en España (HIPRA). De igual manera, una parte importante de los préstamos a empresas (30%) han ido a la producción de dos vacunas en España. En un caso (HIPRA recibió 18.397.885 euros) la vacuna ha entrado en fase III de ensayos clínicos (situación en la que está en abril de 2022), mientras que, en el otro (Grupo Zendal, recibió 986.227 euros en subvenciones y 3.519.964 euros en préstamos) el desarrollo se interrumpió en enero de 2022, antes de comenzar

CUADRO 3.2: Financiación pública para Investigación y Desarrollo (I+D) frente a covid-19, según origen de fondos y destinos seleccionados. España, 2021

Orígenes fondos	Destinos seleccionados															
	Fisiopatología		Ciencia datos		Desarrollo de vacunas		Tratamientos (nuevos y reposicionamiento)		Práctica clínica		Identificación del virus y desarrollo de técnicas diagnósticas		Mascarillas, EPI y geles		Infraestructuras, equipamiento y tecnología digital	
	Euros (€)	%	Euros (€)	%	Euros (€)	%	Euros (€)	%	Euros (€)	%	Euros (€)	%	Euros (€)	%	Euros (€)	%
ISCIII	3.863.846	55,05	7.406.708	47,67	2.321.745	6,20	1.059.200	12,44	3.596.146	100	2.794.767	30,05	109.744	0,29	1.103.619	6,42
CSIC	2.416.390	34,43	5.105.213	32,86	2.479.500	6,62	1.283.390	15,07			747.909	8,04			778.100	4,53
CDTI			1.992.003	12,82	32.254.054	86	4.962.250	58,26			4.502.570	48,41	37.810.358	98,96	15.077.787	87,69
			(463.816)		(10.385.572)		(484.263)				(1.763.119)		(994.864)		(449.197)	
Administraciones del Estado	6.280.236	89,48	14.503.924	93,36	37.055.299	98,82	7.304.840	85,77	3.596.146	100	8.041.246	86,50	37.920.102	99,25	16.959.506	98,63
CRUE	738.000	10,52	1.031.922	6,64	400.000	1,07	1.212.000	14,23			1.259.737	13,54	285.000	0,75	235.000	1,37
Total	7.018.236	100	15.535.846	100	37.455.299	100	8.516.840	100	3.596.146	100	9.300.983	100	38.205.102	100	17.194.506	100

Nota: En la segunda línea entre paréntesis de CDTI, la cantidad del total de la primera línea que corresponde a subvenciones, siendo el resto préstamos. *Fuente:* Elaboración propia a partir de IGAE (2023), CDTE-PE (2022), CSIC (2022), ISCIII (2022) y CRUE Universidades Españolas (2022).

CUADRO 3.3: Financiación covid-19 del CDTI. España, 2021

	Subvenciones		Préstamos	
	Euros (€)	%	Euros (€)	%
Pymes	9.947.066	63,1	40.437.000	55
No pymes	5.820.910	36,9	33.514.599	45
Total	15.767.976	100	73.951.599	100

Fuente: Elaboración propia a partir de IGAE (2023), CDTI-E.PE (2022), CSIC (2022), ISCHII (2022) y CRUE Universidades Españolas (2022).

la fase I. También de manera significativa el CDTI dedicó el 30% de sus préstamos a equipos de protección (guantes de nitrilo).

3.5.2. Continuidad de la inversión en investigación: ensayos clínicos

En el Registro Español de Estudios Clínicos de la AEMPS aparecen 203 ensayos clínicos, algunos de los cuales han concluido (con o sin resultados) y otros no se han llegado a iniciar. La mayor parte de los ensayos han sido promovidos por hospitales públicos (o sus fundaciones) o por institutos públicos de investigación y buscan el reposicionamiento de fármacos utilizados actualmente en otra indicación. La financiación corre normalmente a cargo de las propias instituciones públicas que los promueven, en algunos casos con recursos originalmente provenientes del ISCII, CSIC o CDTI. Más allá de esta financiación, no resulta sencillo determinar la cuantía precisa de los recursos que pudieran provenir, en su caso, de los presupuestos de las propias instituciones.

Un número significativo de estudios está o ha sido financiado por compañías farmacéuticas (normalmente multinacionales con la excepción de Pharmamar) que tratan de reposicionar una molécula propia, en algún caso con éxito. Hospitales españoles han participado en los ensayos de las vacunas de Janssen (J&J), financiada por BARDA, y Curevac. También en los estudios de tocilizumab (Roche), paxlovid (Pfizer), Evusheld (AZ) y plitidepsin (Pharmamar), todos ellos tratamientos efectivos en covid-19. Los ensayos con dexametasona, otro producto efectivo, se han llevado a cabo con recursos locales. Por otro lado, compañías farmacéuticas españolas han colaborado en partes de las cadenas de producción de las vacunas de Moderna (ROVI) y Novavax (Grupo Zendal).

La financiación externa para desarrollos de investigación llevados a cabo en España apenas ha existido, con excepción de un préstamo de 45 millones de euros concedido a HIPRA por el Banco Europeo de Inversiones (BEI). La Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI 2022), por ejemplo, ha invertido 1521 millones en 14 proyectos de vacunas desde el principio de la pandemia (significativamente en Clover Biopharmaceuticals, Novavax y Oxford/AstraZeneca). Pero no ha habido ninguna iniciativa española que haya recibido financiación de CEPI. En conjunto, las vacunas frente al SARS-CoV-2 han recibido globalmente casi 5000 millones de financiación pública y filantrópica para I+D.

3.5.3. Investigación española en vacunas y tratamientos

La I+D en vacunas en España ha progresado solo parcialmente. Los experimentados grupos del CSIC han trabajado extensamente en la «I», apoyándose en investigaciones sólidas realizadas con anterioridad en relación con pasados brotes epidémicos. Mucho menos se ha avanzado en la «D», una fase que requiere muchos más recursos y la concurrencia del sector empresarial. Las plataformas de vacunas en el CSIC incluyen vector viral y ADN, además de un ambicioso planteamiento de vacuna sintética y esterilizante, aún en fases preclínicas. El *timing* ha jugado en contra y uno de los proyectos —plataforma vector viral— no ha progresado al haberse cerrado la ventana de oportunidad que se abrió en el primer año de la pandemia. El caso de HIPRA es algo diferente. Se trata de una acreditada compañía especializada en vacuna veterinaria que ha utilizado sus líneas de producción para fabricar una vacuna humana de proteína recombinante (una tecnología menos novedosa que la de ácidos nucleicos, pero relativamente versátil) cuyo previsible mercado, si finalmente resulta aprobada, sería exterior. Existen otros grupos de investigación en el ámbito universitario trabajando en proyectos de vacunas basados en tecnología mRNA.

Con el comienzo de la pandemia, el Centro Nacional de Biotecnología (CNB/CSIC) reorientó su actividad más allá de la investigación en vacunas. Se hizo una llamada a diferentes instituciones (centros de investigación, universidades y hospitales) para analizar colecciones de compuestos con posible actividad antiviral.

También se evaluaron fármacos ya existentes en el mercado por su posible acción no solo antiviral sino también por su acción moduladora de la respuesta inmunitaria. En total se incluyeron 8000 compuestos distintos, de los cuales 2400 eran medicamentos autorizados para otras indicaciones (Flamarique 2022).

Según los científicos, se obtuvieron resultados similares a los publicados por otros grupos de investigación. De este conjunto se identificaron cuatro moléculas con las que en el INIA/CSIC se ha iniciado una primera aproximación preclínica en ratones modificados genéticamente para expresar en sus células el receptor ACE2 humano.

3.5.4. Colaboración público-privada

La colaboración público-privada se ha dado casi exclusivamente en la financiación a las empresas por parte del CDTI y en la de algunos (pocos) ensayos clínicos. Apenas la ha habido, en el sentido contrario, con empresas haciéndose cargo del desarrollo de la investigación pública. Tan solo con la excepción, mencionada más arriba, del desarrollo preclínico de una vacuna del CSIC llevado a cabo por el Grupo Zendal con apoyo del CDTI, ensayo más tarde sin continuidad. Aproximadamente el 72% de los ensayos clínicos relacionados con covid-19 y realizados en centros públicos se han financiado con recursos públicos; el 20% de los llevados a cabo en centros privados lo han sido con financiación privada y en un 8% de los casos ha habido financiación pública para iniciativas privadas y, fundamentalmente, financiación privada para ensayos llevados a cabo en centros públicos. En cuanto a los proyectos de I+D que obtuvieron recursos de las administraciones públicas, no consta que haya habido colaboración. Las aportaciones del CDTI han ido, en ocasiones, a consorcios en los que participan varias empresas, pero en ninguno de ellos aparecen entidades u organismos públicos de investigación.

3.5.5. El *output* de la investigación

Como con toda probabilidad ha sucedido en otros lugares, se ha producido un incremento notable en las publicaciones científicas relacionadas con covid-19. En tan solo 10 meses, entre enero y octubre de 2020, se registraron en el mundo 66.000 nuevos artículos relacionados con la enfermedad (Estrada *et al.* 2021).

De este conjunto, España es el séptimo país del mundo con mayor número de publicaciones científicas sobre la covid-19 y, de hecho, superó por vez primera en 2020 los 100.000 documentos científicos publicados en un año (contando, lógicamente, con el exceso debido a covid-19), lo que supone el 3,3% de las publicaciones científicas del mundo. La mayor parte de los artículos proceden del CSIC, el ISCIII y las universidades de Madrid, Barcelona y Valencia. Son datos obtenidos del informe 2021 de FECYT recogiendo, a partir de la base de datos de Elsevier SCOPUS, indicadores bibliométricos de la producción científica de las instituciones españolas entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de marzo de 2021.

Sin embargo, a la vista de la información estadística ofrecida por la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM), no ha habido diferencias sustanciales en la evolución del número de solicitudes de patentes nacionales por parte de las universidades; tampoco en valor absoluto en cuanto a la suma de patentes nacionales, europeas e internacionales PCT (Patent Cooperation Treaty) presentadas o participadas por el CSIC. De hecho, han disminuido entre 2012 y 2020.

La evolución de las patentes nacionales totales entre 2017 y 2022 (meses de enero y febrero) ha mostrado una tendencia descendente, que podría explicarse por el presumible aumento de las PCT y europeas. Por otra parte, el porcentaje de patentes del sector público se ha incrementado desde el 18,9% de 2016 al 27,1% de 2020 mientras que el porcentaje de patentes del subsector de tecnologías médicas ha descendido ligeramente del 7 al 6,8%. Aunque, como recoge un informe de la OEPM (2020) ha reportado un incremento de aplicaciones de 2019 a 2020 del 9,2%, un dato considerado como positivo, lo cierto es que en años anteriores a 2019 ha habido un mayor número de aplicaciones que en 2020.

3.5.6. Transferencia de Conocimiento y Ecosistema de I+D e Innovación en España

En el informe de la OCDE sobre transferencia de conocimiento en España de diciembre de 2021 se reconoce la existencia de una base potente de investigación pública con una presencia significativa en el entorno científico global más allá

de lo esperado para una economía de su tamaño. Sin embargo, los incentivos dominantes hacen que el foco se centre en criterios de éxito académico (publicaciones) lo que deriva en una escasa conexión con el mercado, impacto limitado en la protección intelectual y bajas tasas de investigación que llega a ser comercializada. Teniendo en cuenta que el objetivo explícito de la política del Gobierno (como es el caso de otros muchos gobiernos) es producir un impacto visible de la I+D en el bienestar social y en la riqueza del país, puede decirse que los resultados no son los esperados. En ese sentido, la experiencia de la I+D en relación con covid-19 es, a pesar de lo excepcional de la situación, una ventana que permite observar el funcionamiento general del ecosistema. Y todo ello es indicativo de un problema en la transferencia de tecnología, y dicho problema no deriva exclusivamente del bajo gasto público (y privado) agravado por la crisis financiera global de 2008.

El gasto en I+D de España fue, con datos de 2020, de 15.768 millones de euros (1,41 % del PIB) con un gasto público de 6669 millones (equivalente al 0,6 % del PIB), lógicamente incluyendo parte de la reducida —en términos relativos y absolutos— aportación covid. La escasez de recursos en términos absolutos constituye, sin duda, una de las causas de la escasa transferencia de tecnología. Pero, obviamente, no es la única. El problema es mucho más complejo y afecta de manera integral al ecosistema de innovación.

De entrada, todo apunta a una incapacidad del sistema de generar demanda de *inputs* de innovación. Con datos de 2019, sólo un 5 % de compañías innovadoras colaboran con los organismos públicos de investigación (OPI). No ha sido una excepción en el caso de covid-19. Son varias las razones: desde la tradicional aversión al riesgo, acentuada en el ámbito de las ciencias de la vida, a una burocracia que eleva los costes de transacción (incertidumbre con los posibles retornos, poca claridad con los derechos de propiedad intelectual etc.). Todo ello pasando por las poco atractivas condiciones financieras en las que a las empresas —la inmensa mayoría microempresas y pymes— se les ofrecen préstamos exigiendo garantías bancarias es un esquema donde las propias administraciones públicas les trasladan todo el riesgo.

Por lo demás, tampoco existe una fiscalidad incentivadora (aunque una nueva legislación parece apuntar en la buena dirección [Congreso de los Diputados 2021]), la carga administrativa de preparar propuestas es alta y resulta costosa para las empresas, el procesamiento de aquellas es largo y, en el mejor de los casos, los fondos tardan en recibirse.

Por otro lado, el acceso al mercado (compra pública) es, en su caso, muy limitado. En definitiva, siguiendo el marco de referencia de los modelos de ecosistemas de innovación, en España —covid-19 es un ejemplo— existen dos polos, grupos de investigación y, con mucho peso, los gobiernos central y autonómicos. Hay muy poco entre medias y, sobre todo, falta un entramado sólido de intermediación que conecte y dinamice el conjunto. Quizá se deba, como señala el informe de la OCDE, a que no se ha creado la masa crítica suficiente de I+D que soporte esa estructura y no haga depender todo de las administraciones.

La experiencia en la I+D relacionada con la pandemia es un reflejo de la situación general. Unos incentivos individuales a la investigación (y publicación) guiados por intereses académicos y profesionales y unos OPI atados por unos objetivos fundacionales de otras épocas a unos esquemas de gobernanza y de financiación que apenas permiten impulsar la transferencia tecnológica. Una muestra de ello lo constituyen los equipos más punteros que han venido trabajando desde hace años en el desarrollo de vacunas y que están dirigidos por científicos senior apoyados por más del 70% de trabajadores temporales a pesar de llevar décadas investigando. Los bajísimos ingresos obtenidos por las patentes son muy obvios en las comparaciones internacionales (OCDE 2021b) y ello favorece estrategias de corto plazo y disuade de la transferencia de tecnología. El impulso investigador de la pandemia y los fondos de reconstrucción deberían servir para propiciar un cambio profundo, incluso cultural, en el ecosistema de I+D e Innovación y no para una extensión mera y escasamente cuantitativa del *statu quo* actual, más centrado en la investigación que en el desarrollo y la innovación.

3.6. Conclusión

A lo largo de este capítulo hemos analizado cómo los importantes avances del conocimiento de los últimos años se han trasladado a la práctica y han salvado vidas humanas, y hemos buscado claves del éxito y del fracaso en aquel empeño.

Muy pronto se hizo patente que los diseños de los ensayos clínicos eran inadecuados para generar respuestas útiles a la covid-19, y que los mecanismos de gobernanza de la investigación clínica estaban fallando globalmente. Ese problema era especialmente grave en España debido al fraccionamiento de los ensayos, muchos y con pocos pacientes, realizados en hospitales incomunicados. La covid-19 ha puesto de manifiesto la imperiosa necesidad de una política científica coherente y de estrategias.

La *covidización* de la ciencia es un fenómeno global que resulta del deseo de ayudar, en contexto de emergencia y con enormes incentivos académicos y financieros. Tiene ventajas, pero también problemas, empezando por la «invasión epistémica».

La necesidad ha impulsado una innovación valiosísima en la investigación clínica que permanecerá en el futuro, pese a la reticencia de las agencias reguladoras: los *adaptive platform trials* (bayesianos y no bayesianos). Esos ensayos clínicos adaptativos son más eficientes que los tradicionales porque utilizan un solo grupo control para varios brazos activos, y permiten evaluar múltiples tratamientos, con cambios de diseño (suspender o agregar brazos) según resultados intermedios de eficacia o seguridad. Ahorran tiempo y recursos sin perder calidad científica. Gracias a ellos se han abandonado tratamientos ineficaces con fármacos reposicionados, que en los primeros meses de pandemia se administraban sistemáticamente a los pacientes, ante la ausencia de tratamientos efectivos. Los ensayos clínicos adaptativos son útiles porque han conseguido combinar complejidad estadística con simplicidad de los métodos de reclutamiento, de la recogida de datos y de los informes de resultados, porque son comprensibles y trasladables inmediatamente a las guías y a la práctica clínica. El mantenimiento de las plataformas adaptativas tras la pandemia, y la extensión de sus ventajas a otras áreas (oncología, por ejemplo), van a requerir estrategias de buen gobierno de la investigación.

Simplificar y abaratar los ensayos clínicos es esencial para la UE. Otros retos pendientes son el avance hacia una autoridad europea de investigación clínica, definir las relaciones con la industria farmacéutica y biotecnológica, y armonizar algunos aspectos de la regulación ética y de protección de datos. Para que España no se quede atrás debería invertir en plataformas adaptativas, en inteligencia de investigación clínica (capacidad para desarrollar protocolos maestros) y, sobre todo, en la creación de redes de investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud.

También ha habido durante la pandemia grandes innovaciones en regulación en todo el mundo, que han sido decisivas para el rápido éxito de vacunas y tratamientos. Las agencias reguladoras adoptaron fórmulas de trabajo más ágiles y flexibles y colaboraron estrechamente entre ellas, con las autoridades sanitarias de los países y con la industria farmacéutica. Pero la gran innovación regulatoria ha sido la revisión continua (*rolling review*), que consiguió acortar extraordinariamente los plazos hasta la aprobación de nuevas vacunas y tratamientos. Esta nueva forma de trabajar requiere estrecha colaboración entre el regulador y el innovador y constituye una vía de acción para el futuro postpandémico de las terapias en áreas prioritarias.

La comunicación pública es fundamental para el éxito de la vacunación por su capacidad para desactivar los bulos que alimentan la reticencia vacunal. El caso de las vacunas de adenovirus resulta muy ilustrativo como fuente de aprendizaje.

La respuesta científica sobre eficacia y seguridad de las vacunas se consiguió en parte gracias a estudios observacionales con datos de la vida real (RWD), que han permitido describir, explorar asociaciones e inferir causalidad con grandes volúmenes de sujetos, así como conocer la efectividad de las distintas vacunas en poblaciones reales, diferenciando por grupos de población, según variantes del virus y otros factores. Los RWD han aportado una información excepcional en los estudios de seguridad, superando con claridad los diseños clásicos de notificación y seguimiento pasivo y han permitido detectar incluso eventos adversos con incidencias extremadamente bajas, y estratificar estos riesgos por grupos de edad. En España tenemos fortalezas para el desarrollo de los estudios con RWD, los sistemas de información y su amplia

cobertura poblacional. Pese a las grandes inversiones en sistemas de información, hay una enorme escasez de recursos destinados al análisis de datos, la capacidad investigadora en ciencias de datos es muy precaria y hay una enorme reticencia a la cesión de datos para la investigación y la evaluación de estrategias y políticas públicas. Una lección importante que nos ha dejado la pandemia es que hay que abordar esas limitaciones.

Las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 se han beneficiado tanto de éxitos como de fracasos de décadas de investigación en el VIH y la inmunoterapia en cáncer. El conocimiento que ha permitido disponer de las primeras vacunas covid-19 por medio de vectores virales o mRNA se generó hace al menos tres décadas. Así, la investigación con ácidos nucleicos resultó del fracaso de otras opciones para conseguir inmunidad celular contra el VIH.

Las estrategias de alianza industria-ciencia han sido fundamentales, así como la estrategia de «descubrimiento emergente», basada en emular los principios evolutivos básicos en la naturaleza: variabilidad y presión selectiva.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 han resultado una prueba de concepto a escala global y suponen un punto de inflexión para encontrar respuestas a problemas planteados por enfermedades como el SIDA, la malaria o el Ébola, y para mejorar sustancialmente la eficacia de la prevención de la gripe o la tuberculosis. La tecnología del mRNA ha demostrado ser muy flexible y será capaz de desarrollos acelerados en áreas como la oncología. Los enormes avances de las nuevas plataformas en el campo de las vacunas se están extendiendo a otros patógenos y enfermedades infecciosas como la malaria (BioNTech) y la gripe (Moderna).

El enorme éxito en vacunas y tratamientos covid procede de un ecosistema de innovación muy dinámico en el que participan investigadores, emprendedores, la academia y los centros públicos de investigación, la industria, los inversores, los gobiernos y las organizaciones no gubernamentales que, junto con instituciones internacionales y otros organismos multilaterales, operan en el ámbito de la salud pública. La pandemia ha permitido generar un ecosistema global *ex novo* que ha resultado exitoso en el diseño y la producción de vacunas frente a SARS-CoV-2, aunque menos en cuanto a la distribución. Este ecosistema global se ha

superpuesto a los ecosistemas de I+D de los países más avanzados científicamente, en los que hay una relación abierta y fluida entre los gobiernos, las universidades y centros de investigación, los investigadores, los inversores y las empresas.

Los ecosistemas de los países que han sido punta de lanza en el desarrollo y producción de vacunas y nuevas terapias ya funcionaban con enorme eficiencia y eran sobradamente autosostenibles antes de la pandemia. Eso es lo que ha permitido un respuesta ágil y veloz. Además, el enorme éxito innovador se ha debido a la nueva dinámica de colaboración entre agentes públicos y privados, y a que los gobiernos han ofrecido los incentivos necesarios para estimular la innovación, incluyendo la compra anticipada y la compartición de riesgos. De esa nueva dinámica ha fluido la innovación, y sus resultados han generado un enorme impacto positivo en la sociedad y en la economía.

El sector público, que ha tenido un importante papel tractor durante la pandemia, tendrá que seguir apoyando o diseñando nuevos instrumentos financieros para atraer capital privado. La compra pública tiene que moverse en el mismo sentido, incluyendo compra anticipada y riesgo compartido.

En España, los recursos para I+D en covid han sido modestos comparados con los volúmenes de la investigación global y en los ecosistemas de innovación más destacados. Es notoria la falta de financiación internacional para desarrollos de investigación llevados a cabo en España. En total, las administraciones públicas españolas han invertido en la I+D relativa a la pandemia algo más de 143 millones de euros. Se ha atomizado en pequeños proyectos y se ha puesto mayor énfasis en investigación que en desarrollo. La financiación de la investigación en vacunas ha sido escasa y básicamente proveniente del CSIC. En el Registro Español de Estudios Clínicos de la AEMPS hay número muy relevante de ensayos clínicos relacionados con la covid-19. Algunos ni siquiera se han llegado a iniciar. En conjunto, el papel de España en la investigación en vacunas y tratamientos ha sido muy modesto. En vacunas, se ha hecho más I que D, con la excepción de HIPRA, una acreditada compañía especializada en vacuna veterinaria que ha utilizado sus líneas de producción para fabricar una vacuna humana de proteína recombinante. A diferencia de otros entornos de ecosistemas

de innovación, en España ha faltado colaboración público-privada, que prácticamente se ha limitado a la financiación por el CDTI de proyectos de empresas y a la financiación de pequeños ensayos clínicos para reposicionar medicamentos por la industria farmacéutica.

En España hay una base potente de investigación pública, con más publicaciones que las esperadas para una economía de su tamaño, pero esa investigación no se refleja en patentes ni termina siendo comercializada. Ese perfil es, en parte, consecuencia de los incentivos dominantes, que sobreponderan el éxito académico (publicaciones). La falta de relevancia práctica de la innovación covid en España es un exponente más de la falta de relevancia práctica en las demás áreas. Sus causas profundas solo pueden discernirse analizando el ecosistema de innovación y el papel de los agentes. En el sistema de innovación, en España hay dos polos, los grupos de investigación por un lado y, con mucho peso, los gobiernos central y autonómico por otro. Falta un entramado sólido de intermediación que conecte y dinamice el conjunto. El problema fundamental radica en la transferencia de tecnología. Las administraciones públicas tienen una gran aversión al riesgo, acentuada en el ámbito de las ciencias de la vida. En sus relaciones con empresas innovadoras (la inmensa mayoría son microempresas y pymes) les trasladan todo el riesgo, la desmedida e ineficaz burocracia eleva los costes de transacción sin resolver aspectos importantes, como la incertidumbre con los posibles retornos o la poca claridad con los derechos de propiedad intelectual. Hay retrasos en las respuestas y en transferir los fondos, la fiscalidad no incentiva la innovación y la compra pública de innovación es muy limitada.

Los incentivos están mal alineados. Los individuales están guiados hacia las publicaciones por intereses académicos y profesionales, mientras que los organismos públicos de investigación están atados por objetivos fundacionales de otras épocas a unos esquemas de gobernanza y de financiación inadecuados para impulsar la transferencia tecnológica.

El impulso investigador de la pandemia y los fondos de reconstrucción deberían servir para propiciar un cambio profundo, incluso cultural, en el ecosistema de I+D e Innovación y no

para una extensión mera —y escasamente— cuantitativa del *statu quo* actual, más centrado en la investigación que en el desarrollo y la innovación. Esta debilidad de «sistema» no pasó desapercibida en los trabajos de la Comisión creada en el Congreso de los Diputados para la Reconstrucción Económica y Social. El punto 29.1 del Dictamen propone «Crear a través del Instituto de Salud Carlos III una plataforma de vacunas, que asocie a los principales grupos de investigación del Sistema Nacional de Salud, las universidades, las OPI y la industria farmacéutica y biotecnológica, en un esquema de colaboración público-privada», y el 29.3 reitera la necesidad de «Fomentar los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud, tanto a nivel estatal como autonómico, reforzando la cooperación existente con la industria farmacéutica y otras...». El Dictamen no olvida la importancia de, punto 54, «Estimular una mayor presencia de nuevas plantas de fabricación de medicamentos, esencialmente de vacunas, para reducir nuestra dependencia y vulnerabilidad respecto de otros países» (Congreso de los Diputados 2020b). Se trata, obviamente, de un asunto estratégico.

4. La capacidad de producir y sus determinantes

EL desarrollo de terapias y vacunas frente al SARS-CoV-2 ha sido a todas luces espectacular. Y en especial el de las vacunas porque no hay precedentes ni en cuanto a la rapidez de respuesta ni a su efectividad. Se ha aprovechado el conocimiento preexistente que, en tecnologías como mRNA, se estaban desarrollando en parte con otros propósitos. Y, por supuesto, el enorme impulso financiero público, acompañando a la I+D y a la capacidad productiva privada, ha marcado la diferencia. Este esfuerzo, por otra parte, era obligado a la vista del impacto catastrófico de la pandemia sobre la salud de la población, los sistemas sanitarios y la economía en general.

En un tiempo récord de menos de un año se pusieron en circulación 11 vacunas con otras 80 candidatas en ensayos clínicos. Y la producción creció exponencialmente. Antes de la pandemia, la capacidad productiva global era de 5500 millones de dosis, de las cuales, aproximadamente, 1500 millones correspondían a gripe estacional. La previsión que se hizo en su momento para diciembre de 2021 era de 14.000 millones de dosis para covid-19, según el documento de trabajo de Chatam House y Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés) preparado para la cumbre de Producción de Vacunas y Cadena de Suministros celebrada en marzo de 2021 (Hatchett *et al.* 2021). Se trataba, no obstante, de un escenario hipotético, basado en aprobaciones de nuevas vacunas aún no obtenidas, estabilidad de los procesos de producción, expansión de la producción efectiva y escaso impacto de potenciales variantes. En todo caso, para finales de octubre de 2021 la industria habría producido ya 9300 millones de dosis según la International

Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) y se esperaba alcanzar los 24.000 millones al final del primer semestre de 2022. Con un ligero retraso, las previsiones prácticamente se están cumpliendo.

El enorme incremento en esta capacidad es particularmente reseñable por tratarse de un proceso de gran complejidad técnica, con equipamientos sofisticados manejados por equipos humanos altamente especializados y que requiere un conocimiento muy específico. Todo ello dificultó en la primera mitad de 2021 la expansión de la capacidad productiva existente, pero aún más la transferencia de la producción a otras plantas (un proceso que normalmente dura de dos a tres años) o la creación de nuevas instalaciones (históricamente no menos de cinco años). En el caso particular de las nuevas tecnologías de ácidos nucleicos la situación de partida era *a priori* peor, ya que no existía capacidad de producción previa ni tampoco muchas de las materias primas necesarias.

La urgencia de la situación exigió, además, cambios sustanciales en las prácticas ordinarias. La producción a escala se llevó a cabo en paralelo con los ensayos clínicos, asumiendo —los laboratorios farmacéuticos y, fundamentalmente, los gobiernos— el riesgo regulatorio. Aparte de eso, según el informe citado, se pusieron en marcha más de 150 acuerdos de producción con las CDMO y otras compañías del sector con objeto de aumentar la producción a gran velocidad. En abril de 2022 esta cifra ya se había duplicado. Según las previsiones, estas iniciativas pueden resultar exitosas en la producción (con algunas reservas, como se comentó anteriormente), pero con seguridad no se acompañarán del mismo pronóstico en lo que a distribución se refiere. Hay que resaltar la asimetría entre el proceso de investigación y desarrollo, hiperacelerado y exitoso; la producción, que avanza a buen paso, y la realidad de la distribución global, muy desigual y, en cierto sentido, frustrante.

4.1. Los problemas con la producción de vacunas antes de la pandemia

La complejidad de la producción y sus costes asociados, más los riesgos regulatorio y comercial, reducen extraordinariamente

el incentivo para producir vacunas para las inmunizaciones habituales y, eventualmente, para abordar algún posible brote epidémico. Es por esta razón por la que existe una importante concentración en unas pocas grandes empresas multinacionales que disponen de un conocimiento extenso de los procesos productivos, de la I+D subyacente y de los costes que es preciso asumir, pero no siempre terceras partes son conscientes de las enormes barreras de entrada.

La producción de vacunas requiere altos estándares organizativos y tecnológicos, elevadas inversiones en planta y equipos y personal muy cualificado. Se necesitan controles de calidad permanentes a lo largo del proceso. Tradicionalmente, el tiempo para producir un lote de vacuna puede llegar hasta los tres años. La variabilidad biológica de producir proteínas es, además, una fuente de incertidumbre importante, sin contar con el riesgo permanente de contaminación. Esta es la razón por la que el número de fabricantes es limitado y, por consiguiente, el riesgo de escasez de producto es elevado.

Ya antes de la pandemia por SARS-CoV-2, países de bajo nivel de renta, individualmente o agrupados, se han venido planteando disponer de capacidad propia para producir vacunas. Ello por diversas razones: para asegurar el suministro, tener control sobre la producción y su *timing*, control sobre el coste (y el precio), impulsar su desarrollo económico y disponer de una capacidad ágil de respuesta en caso de brotes epidémicos. Hasta ahora estos intentos no han tenido resultados debido a una serie de factores, entre ellos el elevado coste y el tiempo requerido para poner en marcha un proceso complejo y que abarca la producción de un amplio espectro de vacunas, la demanda inconsistente o fragmentaria, los requerimientos regulatorios, la escasa experiencia y la limitación de sus conocimientos (Plotkin *et al.* 2017).

4.1.1. Complejidad de la fabricación e impacto regulatorio

La fabricación segura y efectiva de vacunas es muy compleja. Incluso las etapas más básicas son difíciles de ejecutar. Todo el proceso en su conjunto contribuye a que los resultados finales no siempre se correspondan con lo esperado. Desde la variabilidad biológica de las materias primas hasta las distintas etapas de los procesos de purificación, pasando por los propios microorganismos,

las condiciones medioambientales de los cultivos, o el conocimiento y experiencia de los técnicos.

Por otra parte, los reguladores no solo autorizan una específica entidad biológica. Los procesos mediante los cuales esa entidad es producida, analizada y liberada para su uso también se encuentran sujetos a autorización. Mínimos cambios en la producción pueden alterar su pureza, seguridad o eficacia. Además, en el caso de que se produzca alguna modificación en los procesos, cabe la circunstancia de que los estudios analíticos que se llevan a cabo en el proceso de liberación pudieran no detectar ningún cambio. En ese caso, ante la duda, se harían necesarios nuevos ensayos clínicos.

Finalmente, muchas patentes protegen el proceso de manufactura pero no lo hacen con el antígeno producido en ese proceso. Este tipo de patente es una barrera significativa.

Cambios significativos en el proceso de producción, tales como nuevas instalaciones, nuevo equipamiento, o pequeñas variaciones en las materias primas, implican renovados requerimientos regulatorios, incluso repetidos ensayos clínicos, con objeto de verificar que la vacuna sigue siendo efectiva y comparable al producto original. Esta circunstancia ha contribuido de alguna manera a mantener procesos subóptimos como una manifestación de aversión al riesgo. En este sentido, el reto siempre ha sido equilibrar los objetivos contrapuestos de llegar rápido al mercado u optimizar los procesos. Esto último puede generar ahorro de costes a lo largo del prolongado ciclo de vida de una vacuna. Lo realmente importante, sin embargo, es que, con una visión de largo plazo, los procesos de producción se adapten al avance de las tecnologías.

Una complicación adicional, si se pretende mantener un catálogo amplio de vacunas, se deriva de la necesidad de mantener distintas estructuras productivas. Mientras que puede haber equipamiento común a varias plataformas como biorreactores, equipos de filtración y cromatografía, así como equipamiento de liofilización y llenado, la secuencia de operaciones y los ciclos específicos de cada producto varían. En la mayor parte de los casos, cada producto tiene su propia instalación dedicada y su propio equipo técnico. Esto aporta flexibilidad, pero también incrementa notablemente los costes.

4.1.2. Barreras de entrada

Lo lógico es que los productores aspiren a desarrollar —y, eventualmente licenciar— múltiples productos en parte para reducir los costes fijos y protegerse de la volatilidad del mercado, pero ello genera importantes retos. Incluyendo la fase de investigación, llevar una vacuna al mercado hasta la fecha ha supuesto entre 5 y 18 años. El proceso de manufactura, sin embargo, dura desde varios meses (gripe) a tres años (pentavalente). Gestionar simultáneamente varios productos requiere habilidad, experiencia y conocimiento, algo reservado para las pocas grandes empresas que dominan el sector. Un hipotético nuevo «entrante» debería desarrollar esas competencias sobre la marcha comenzando por los procesos más sencillos y llegando progresivamente a la producción de vacunas más complejas. Y ello supone, lógicamente, tiempo.

Las mayores categorías de costes incluyen las instalaciones y su mantenimiento, las materias primas y la producción, el personal, el control de calidad y otras exigencias regulatorias. Las condiciones cGMP (*current Good Manufacturing Practice*), requeridas por los reguladores, poco menos que exigen que el personal dedicado a la garantía de calidad sea la mitad del número de personas dedicadas a la producción, dependiendo del número de productos y materias primas. Para no elevar excesivamente el riesgo normalmente se usan tecnologías conocidas, pero, como se ha señalado más arriba, no incorporar nuevo conocimiento en el proceso productivo también tiene sus costes.

La capacidad de contratar y luego entrenar al personal de producción y calidad es otro reto incluso para las compañías más experimentadas. La competencia técnica es esencial, así como el conocimiento de las últimas tecnologías y de los requerimientos regulatorios en todo el mundo. Globalmente, hay escasez de este tipo de recurso profesional. La producción de vacunas requiere un conocimiento científico profundo y una capacidad, que solo se adquiere con la experiencia, para detectar e identificar indicaciones que surgen en procesos biológicos de estas características y que los datos analíticos de control no reflejan. Hace falta, por tanto, una potente base científica, técnica, específica de cada proceso de producción y conocimiento de los sistemas de control de calidad.

Los costes regulatorios son, asimismo, importantes. La exigencia de cumplimiento implica no solo a la estructura de la planta y sus procesos, sino que afecta a la monitorización rutinaria de los efectos adversos a lo largo del prolongado proceso de vida de la vacuna. También incluye la obligación de ofrecer información pormenorizada de cualquier fallo del proceso o situación inesperada sobrevenida.

Otros elementos que impactan en el coste son el riesgo de contaminación en la producción o distribución y la potencial responsabilidad derivada de los efectos adversos.

Los elevados costes fijos de producir vacunas actúan como disuasorio y barrera de entrada y favorecen la concentración de mercado. Recientemente, con la aprobación de las primeras vacunas, se produjo un debate sobre la propiedad intelectual, pero es obvio que no solo está el obstáculo de las patentes, ni siquiera del *know how* que debería ser transferido y que no es un proceso automático (Hotez, Bottazzi y Yadav 2021).

4.1.3. Nueva geografía de la producción

Son muchos los obstáculos para modificar la actual geografía de la producción. Como sucede en general en la industria farmacéutica, la producción de vacunas es intensiva en capital. Los costes de desarrollo y mantenimiento del proceso productivo, la construcción y operación de instalaciones y el cumplimiento de las regulaciones locales e internacionales se suman a los costes tradicionales como las materias primas y el personal. Los equipamientos y los recursos humanos en países alternativos a los actuales productores, especialmente los de baja renta y más necesitados de vacunas, deberían ser importados. No hay ni habrá otra manera en mucho tiempo. Junto con la construcción de nuevas instalaciones ello requerirá «capital paciencia» y avanzar en el desarrollo local de capacidades técnicas. Los retornos tardarán no obstante en producirse, si es que se producen. A este respecto, la posición de organismos internacionales como la OMS ha sido clara en cuanto a propugnar una reducción en el precio de las vacunas favoreciendo la competencia con nuevas instalaciones en aquellos países. Sin embargo, al mismo tiempo, está siendo muy exigente

en cuanto a los requerimientos de calidad, lo que, aunque justificado, no deja de suponer una barrera.

4.1.4. Retos tecnológicos de la biomanufactura en Europa

Aunque ha sido —y lo sigue siendo— un centro mundial importante en la producción de vacunas, Europa también tiene retos por delante y no solo se trata de las vacunas que previenen enfermedades. Hablamos de las nuevas terapias que sirven para hacer frente a esta y otras pandemias y a patologías no infecciosas en el futuro y que incluyen vacunas terapéuticas, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia, biológicos (terapia celular), u otros bioproductos con mecanismos de acción complejos pero que añaden mucho valor. Ello obliga a incrementar la eficiencia de los procesos de producción para, al mismo tiempo, reducir costes y mejorar la accesibilidad. Y esto solo se consigue introduciendo nuevas tecnologías. Un reciente informe del European Institute of Innovation & Technology (EIT Health, EIT Manufacturing y CEBR [Council of European BioRegion] 2021) apunta los siguientes objetivos a corto-medio plazo:

- Desarrollo de herramientas de simulación e inteligencia artificial para el codiseño del producto y su proceso de fabricación de manera que puedan anticiparse los retos a la industrialización de terapias avanzadas.
- Desarrollo de nuevos modelos de producción para hacer frente al resto de la medicina personalizada.
- Reducción de la variabilidad en las etapas de producción incorporando sistemas *online* o de control remoto de la bioproducción.
- Mejora del rendimiento de la expresión y purificación de moléculas biológicas o sistemas de interés.

Para que esto sea factible se necesitarán profesionales muy especializados, así como expertos en los aspectos regulatorios y en los estándares específicos de la producción de biológicos. Este recurso humano es escaso en Europa por lo que la formación específica resulta especialmente necesaria en estos momentos.

4.2. La capacidad de producir vacunas frente a la covid-19

4.2.1. Tecnología de las vacunas: procesos biológicos y procesos químicos

Como se ha explicado más arriba, el proceso de producción de vacunas es de gran complejidad e incorpora conocimiento científico avanzado. Exige, por ese motivo, equipamiento y personal cualificado. Los procesos de producción dependen del tipo de vacuna, pero, en líneas generales, se pueden caracterizar en dos tipos:

- En primer lugar, procesos biológicos entre los que se incluirían los vectores virales, las subunidades proteicas y los virus atenuados o inactivados. Estos procesos constan de tres etapas. En la primera (*upstream*) se produce el principio activo, en la segunda (*downstream*) su purificación y, en la tercera (*fill and finish*), la formulación junto con otros elementos que contribuyen a acrecentar la respuesta inmune, la estabilización e introducción en viales. Todos los pasos, excepto los últimos, deben hacerse en condiciones de máxima seguridad y esterilidad.
- En segundo lugar, procesos de naturaleza fundamentalmente química como es el caso de la plataforma de mRNA. En este caso el proceso comienza con la preparación de un plásmido de DNA mediante fermentación biológica. A continuación, y usando el DNA como plantilla, se lleva a cabo el proceso de transcripción para producir el mRNA que codifica la proteína antigénica (que en el caso de SARS-CoV-2 es la proteína S de la espícula). El mRNA «crudo» pasa por una serie de reacciones químicas que contribuyen a su estabilización y conversión en una sustancia biológicamente activa que, finalmente, es formulada en nanopartículas lipídicas. Esta es una operación compleja en la que se mezclan diversos lípidos, incluyendo colesterol, y que finaliza con el llenado en viales similar al de los procesos tradicionales.

Como es obvio, se necesitan sistemas muy precisos de control de calidad y control de gestión. Pero, a pesar de todo, la gran complejidad de ambos procesos provoca cierta imprevisibilidad en su

desarrollo y no es extraño que se produzcan fallos incluso en las líneas de producción más experimentadas. Algunas de las tensiones que se han creado en 2021 por retrasos en los suministros tienen su explicación en esta circunstancia.

A continuación se resumen los elementos que se precisan para la producción de vacunas en general y, específicamente, de vacunas covid-19:

- Personal y equipos altamente especializados, tanto con relación a los aspectos científicos involucrados como a las tecnologías de producción.
- Procesos de producción y de control capaces de garantizar la calidad y seguridad de las vacunas.
- Plazos más cortos para la optimización de la tecnología de producción —un proceso que tradicionalmente lleva años— y reducción del tiempo necesario para transferir la tecnología a otros emplazamientos o a otros socios externos.
- Una red de producción global.
- Reducción de los tiempos de producción.
- Fluidez en la cadena de suministros, especialmente una que cuenta con más de 100 componentes.

4.2.2. Vacunación global y expansión de la capacidad productiva

Según el documento de trabajo «Towards Vaccinating the World» preparado por Chatam House (Hatchett *et al.* 2021), la expansión de la capacidad productiva interna y la colaboración de las compañías podrían llevar la producción, como se ha señalado anteriormente, hasta los 11.000 millones de dosis a finales de 2021 con las vacunas autorizadas en octubre de 2021. A lo que habría que añadir otros 3000 millones adicionales si se hubieran cumplido las previsiones de autorización de vacunas que se encontraban en aquel momento en las últimas fases regulatorias. Que, de hecho, no lo hicieron. Ya en ese mismo mes, CureVac anunció que no seguiría adelante con su vacuna mRNA ya que los ensayos demostraron una efectividad por debajo del 50% (Bratulic 2021b). Por consiguiente, todas estas estimaciones que se hicieron a principios del segundo semestre de 2021 se basaron en expectativas que no

se cumplieron en su totalidad, ya que asumieron una optimización de los procesos más rápida de lo habitual, así como una transferencia tecnológica eficaz entre plantas de la misma compañía y con terceros socios más acelerada de lo que hasta ahora ha venido sucediendo. Como es obvio, todo era contingente a que no hubiera cuellos de botella en la cadena de suministros. Y, sin embargo, sí los hubo (Dakin 2021). Más abajo se hace referencia a la situación real en el segundo trimestre de 2022.

Incógnitas en la evolución de la pandemia

La evolución de la pandemia ha supuesto una fuente de incertidumbre para la estimación de la oferta necesaria. Con la continua aparición de variantes y una parte muy significativa de la población mundial sin acceso a la vacuna es además altamente probable una transición a la endemividad, aunque el ritmo de esa transición no puede preverse con exactitud. En todo caso, una nueva enfermedad infecciosa estacional se añadirá —con una gravedad que, a día de hoy, resulta difícil de estimar, pero seguramente severa en colectivos vulnerables— a patologías como la gripe o el virus sincitial respiratorio. No ha sido la pandemia más mortal a pesar de que en octubre de 2021, los datos del modelo de exceso de mortalidad de *The Economist* ofrecían un estimado de fallecimientos de 16,3 millones de personas (*The Economist* 2021a).

¿Cómo de grave será el SARS-CoV-2 endémico? Teniendo en cuenta que se reproduce cinco veces más rápido que el virus de la gripe, ello implica que, a igualdad de severidad, habrá mayor mortalidad. Lo que significaría en EE. UU., por ejemplo, entre 50.000 y 100.000 muertes anuales (*The Economist* 2021a). Otra posibilidad es que se comporte como otros muchos coronavirus que circulan ampliamente con un impacto sanitario inapreciable. A ello contribuiría la vacunación en poblaciones vulnerables ya que la efectividad de la vacuna es sensiblemente superior a la de la gripe. En todo caso, en abril de 2022 aún no estamos en este punto.

Variantes del virus y empleo de vacunas

Es extremadamente complicado anticipar la evolución del virus, a pesar del uso de IA y bases de datos (GISAIID) con más de

5,6 millones de genomas organizados en 23 grupos (*The Economist* 2021b). Lo importante es conocer lo antes posibles el impacto de las mutaciones en la configuración del virus y, especialmente, su capacidad de penetrar en las células o esquivar a los anticuerpos neutralizantes producidos por las vacunas o contactos previos con versiones anteriores del SARS-CoV-2. Esto puede hacerse, aunque no garantiza una eficaz previsión de su capacidad expansiva ya que la posibilidad de que una variante se distribuya ampliamente tiene mucho que ver con factores de entorno o, en otras palabras, de la inmunidad individual y colectiva que, a su vez, es variable en el mundo. Eso explica la escasa transmisibilidad en algunos casos y la elevada en otros, como delta y ómicron y en particular las nuevas subvariantes BA.4 y BA.5 de esta última cepa causantes de una nueva ola en el verano de 2022.

En este último caso se ha visto que las vacunas originales pierden algo de efectividad, aunque no toda. Siguen siendo efectivas en la prevención de enfermedad severa y mortalidad pero apenas impiden la transmisibilidad. La protección inmunitaria no procede tan solo de los anticuerpos. Las vacunas implican también a los linfocitos T capaces de reconocer el 97% de las proteínas de ómicron (*The Economist* 2021b). De cualquier forma, la tecnología mRNA sería capaz de producir vacunas específicas con gran rapidez. BioNTech considera que una nueva vacuna podría estar operativa en 100 días, incluyendo las fases regulatorias. De hecho, tanto Pfizer como Moderna están desarrollando nuevas vacunas dirigidas específicamente a las subvariantes referidas más arriba que, en principio, estarán disponibles en otoño de 2022. Sin embargo, no es probable que esta estrategia de ir por detrás de las subvariantes sea sostenible a medio plazo. En este sentido, la Administración Biden está tratando de financiar un nuevo impulso para el desarrollo de una nueva generación de vacunas duraderas que confieran una protección prolongada sin importar cómo evolucione el virus. Es un reto tecnológico importante que exigirá un volumen importante de recursos.

Datos y algunos problemas

Si bien puede darse por hecho que la pandemia desembocará en endemia, la manera en que se producirá esa transición

no está clara a la vista de la información de que se dispone en julio de 2022. Dependerá esencialmente de la inmunidad adquirida y de la aparición de nuevas mutaciones. En octubre de 2021 *The Economist* (2021c) estimaba en 3800 millones las personas que habían recibido al menos una dosis de vacunas. Con un exceso de mortalidad de 16,2 millones (rango entre 10 y 19 millones) puede asumirse que entre 1400 y 3600 millones de personas han padecido la enfermedad, teniendo en cuenta el posible solapamiento. Queda por tanto mucha gente por proteger. La compañía de datos Airfinity (*The Economist* 2021c) consideraba que en diciembre de 2021 se habrían puesto 11.300 millones de dosis y en junio de 2022 se deberían haber puesto 25.000 millones. Esta expansión en la producción en tan solo un año ha resultado de más de 300 colaboraciones voluntarias de la industria farmacéutica (IFPMA 2021). Ello significa que no debería haber un problema de suministro, aunque no es posible calibrar el impacto de dos circunstancias negativas: el rechazo a la vacuna y las deficiencias en las infraestructuras logísticas en muchos países. De hecho, más del 70% de las vacunas producidas en 2021 han ido a países de renta media-alta y alta y menos del 1% a países de renta baja.

En consecuencia, con datos de 15 de febrero de 2022 (*The Economist* 2022b), el 66% de la población de la UE se ha vacunado por completo, al igual que el 48% de Norteamérica y el 70% del este de Asia. Sin embargo, en África el porcentaje es del 11%, una cifra engañosa si atendemos a la distribución interna.

En enero de 2022, COVAX tenía 436 millones de dosis para distribuir, pero solo se demandaron 100 millones y, a pesar de ello, el número de dosis enviadas mensualmente a África se duplicó entre noviembre de 2021 y enero de 2022. La situación es muy desigual. Según la OMS, 29 países africanos han usado menos de la mitad de las dosis suministradas. Obviamente, ello se debe en gran parte a problemas logísticos (cadena de frío fundamentalmente). Sin embargo, el impulso de los gobiernos es fundamental como en el caso de Uganda que pasó de vacunar al 14% de su población elegible al 47% en seis semanas, o Costa de Marfil, que en diciembre de 2021 pasó de 22% a 36% combatiendo el rechazo primario de la población a vacunarse.

Aparte de esto, solo el 27% de las vacunas a nivel global proceden de plataformas mRNA que, aparentemente, son las únicas verdaderamente efectivas frente a la variante ómicron (Yadav 2021), sin contar con la capacidad de reformulación y la rapidez de fabricación. Estas vacunas únicamente se producen en Europa y EE. UU. Es un dato a considerar de cara a una cobertura global eficaz.

Se hace necesario por tanto no solo expandir la capacidad productiva de estas vacunas, sino hacerlo en regiones en las que actualmente no hay capacidad o esta es muy limitada, como África y LATAM. Para hacerlo posible y a fin de superar las barreras existentes para un reparto equitativo, la industria apoya el compromiso adquirido por el G20 (IFPMA 2021). Con anterioridad a la pandemia los países africanos consumían el 25% del suministro mundial de vacunas (difteria, tétanos, sarampión y cólera entre otras) pero producían tan solo el 1% de esas vacunas (*The Economist* 2022a). Esto explica la precariedad de la situación creada por covid-19 (en febrero de 2022 en África se habían administrado tan solo el 3,6% de las dosis globales [*The Economist* 2022b]). Es previsible que esta situación cambie pronto. Pfizer-BioNTech ha hecho públicos acuerdos en Argentina, Ruanda, Senegal y Sudáfrica y la Compañía Moderna, por su parte, ha anunciado planes para África. Por otro lado, la compañía sudafricana Aspen Pharmacare ha acordado con J&J producir 1000 millones de dosis por año y compañías chinas han establecido relaciones con industrias en Egipto, Argelia y Marruecos (*The Economist* 2022b).

Acelerar este proceso implica, en todo caso, apoyo técnico y financiero por parte de gobiernos e instituciones multilaterales y garantías en la cadena de suministros (US International Development Finance Corporation y la International Finance Corporation ya han invertido en estos procesos [Yadav 2021]). A su vez, la Administración Biden ha solicitado al Congreso 5000 millones de dólares para vacunas, terapias, suministros y ayuda humanitaria al resto del mundo, aunque USAID estima en unos 19.000 millones la cifra necesaria —solo para 2022— para cubrir las necesidades (*The Economist* 2022b).

Por otra parte, y con el objetivo de que en 2040 África produzca el 60% de las vacunas que necesite, en junio de 2021 la OMS estableció un *hub* de transferencia tecnológica en Sudáfrica para

enseñar a científicos y tecnólogos locales cómo fabricar vacunas mRNA y extender el conocimiento al resto del continente (*The Economist* 2022b). La importancia reconocida de la plataforma mRNA no significa que no haya que impulsar otras plataformas, especialmente las basadas en proteínas. Probablemente no sean tan efectivas frente a nuevas variantes ni tan versátiles en la reformulación, pero sus sistemas de producción son más sencillos que los de vectores virales y al no tratarse de una tecnología novedosa ya hay en el mundo experiencia técnica y capacidad de producción. En cualquier caso, y pensando más en el medio y largo plazo, las nuevas instalaciones deben caracterizarse por su flexibilidad para ajustarse a las necesidades y producir vacunas con rapidez frente a distintas variantes, nuevos patógenos o atender al calendario vacunal ordinario. Las iniciativas mencionadas más arriba o el proyecto de Sanofi en Singapur tienen este objetivo (Yadav 2021). La flexibilidad supone, sin embargo, un mayor coste, algo que han de tener en cuenta los gobiernos. Forzar excesivamente los precios a la baja desincentivaría llevar a cabo estas iniciativas.

Las vacunas basadas en vector viral, como es el caso de AstraZeneca han mostrado escasa eficacia frente a ómicron y su reformulación frente a esta variante (o frente a otras) llevaría bastante más tiempo que en el caso de las mRNA. Sin embargo, y a pesar de no haberse aprobado en EE. UU., es la vacuna de la que, a finales de 2021, más dosis se habían inyectado, alrededor de 2300 millones (*The Economist* 2021d), en gran parte debido a su precio reducido y a la gran ventaja logística de no tener que mantenerse a una temperatura muy baja. AstraZeneca estableció además 25 nuevas instalaciones de producción en 15 países.

En teoría, por tanto, sería factible atender la demanda global a lo largo del segundo semestre de 2022. Pero este es un escenario que depende de una serie de hipótesis, como que sean autorizadas las vacunas en las últimas fases clínicas regulatorias, los procesos de fabricación sean estables, la expansión siga su ritmo actual, no haya complicaciones en la cadena de suministros ni en las capacidades operativas de algunos países y no aparezcan nuevas variantes que exijan cambios en la composición de las vacunas. Las consideraciones que se están haciendo en algunos países

de administrar terceras e incluso cuartas dosis de refuerzo por encima de determinadas edades introduce otro elemento de incertidumbre. Además, la experiencia negativa de COVAX, con vacunas caducadas y desaprovechadas sugiere que este escenario pudiera ser optimista en exceso (Furieux, Goldhill y Davies 2021).

Por otra parte, la necesidad de materias primas, equipos y consumibles de gran especificidad para la producción de vacunas puede ser un factor limitante importante, especialmente debido a que el número de proveedores es escaso y la demanda ha aumentado extraordinariamente. El problema pudiera incluso agravarse porque, en primer lugar, la escasez relativa de un solo componente impacta negativamente en toda la cadena. En segundo lugar, porque la incertidumbre acerca del ritmo de la demanda provoca el mantenimiento de *stocks* de ciertos suministros limitando su disponibilidad.

A ello se añaden importantes barreras comerciales. El abordaje de estos posibles obstáculos contribuiría a reducir el impacto negativo que pudiera derivarse de la cadena de suministros. De entrada, la necesidad de dar transparencia máxima a las necesidades reduciría en cierto modo la incertidumbre de base.

En definitiva, escalar la producción y los distintos componentes de la cadena de suministro exige soluciones basadas en el conocimiento y la innovación, tanto tecnológica como regulatoria (desarrollos clínicos) e incluso financiera. Como se ha señalado anteriormente, esto puede hacerse por tres vías: 1) Incremento de la productividad de la capacidad existente; 2) reconversión de instalaciones dedicadas a la producción de otras vacunas o biológicos; 3) adición de nueva capacidad.

Expansión de la capacidad productiva

Para cualquiera de estas vías se necesita disponer de recursos humanos con las capacidades técnicas requeridas, cambios regulatorios que aceleren la autorización de nuevos emplazamientos para estas plataformas tecnológicas, colaboración entre reguladores y operadores privados estableciendo mecanismos ágiles de licencia y transferencia de tecnología, y accesibilidad a consultoría especializada en la mejora de los procesos biológicos (O'Sullivan, Rutten y Schatz 2020). Por último, ayudaría que se establecieran

mecanismos financieros que incentivarán aún más la colaboración entre empresas.

Para formar y entrenar técnicos de países de renta media y baja en producir sus propias vacunas basadas en tecnología mRNA, la OMS estableció en 2021 un primer *hub* de transferencia de tecnología en Sudáfrica. Más recientemente, en febrero de 2022, puso en marcha un segundo *hub* en Corea del Sur para transferir el *know how* con el que producir vacunas y también anticuerpos monoclonales (Maddipatla 2022).

Como se mencionó anteriormente, la situación de la producción local en África puede cambiar con relativa rapidez en lo que se refiere a vacunas producidas con la plataforma mRNA. BioNTech ha desarrollado un sistema de producción modular fácilmente implantable (*Biontainers*) que está negociando con llevar a Sudáfrica, Ruanda y Senegal (*The Economist* 2022b). Podrán producir entre 40 y 60 millones de dosis anualmente a bajo coste a partir de 2023 y no solo de vacunas covid. Moderna tiene igualmente previsto implantar nuevas instalaciones y, recientemente, anunció la apertura de una instalación mRNA en Kenia (Knapp 2022). Los contenedores, o minifactorías mRNA permiten evitar el problema del largo proceso de validación local de las condiciones GMP. La Unión Africana pretende crear cinco *hubs* de producción y el Gobierno de Senegal ha llegado a un acuerdo con el *Instituto Pasteur* para invertir 200 millones de dólares en una nueva fábrica (*The Economist* 2022b). El mayor problema radica en la existencia de demanda en el momento en que estas instalaciones se encuentren operativas. Para que esto sea posible los gobiernos deben garantizar la compra de vacunas para un período de tiempo suficientemente extenso y las organizaciones internacionales deberían contribuir a subsidiar parte de esos compromisos.

La expansión de la capacidad productiva se inició antes de conocer la eficacia de las vacunas producidas en las distintas plataformas a la variante ómicron. Aunque todo parece apuntar a la mayor efectividad de las vacunas mRNA, lo cierto es que se siguen produciendo vacunas con las demás plataformas tratando, además, de obviar problemas como su conservación o su coste. Coincide, además, que son las vacunas mRNA las más costosas (y las que más beneficios están produciendo (el diario *Cinco Días* calcula

unos ingresos de 62.000 millones para Pfizer y Moderna en 2021 [Simón 2021]).

Por otro lado, el Centro de Desarrollo de Vacunas del Hospital Infantil de Texas y la Universidad de Baylor han producido una nueva vacuna —Corbevax— utilizando el mismo proceso, que por tanto es ya conocido universalmente, con el que se fabrica la vacuna de la hepatitis B. Tiene un coste de fabricación de 1 euro por dosis y una eficacia del 90% frente al coronavirus original. La fabricación por las empresas Biological E (India), Biofarma (Indonesia) e Incepta Pharmaceuticals (Bangladesh) supondrá más de 1000 millones de dosis anuales (Ansede 2022).

4.2.3. Impacto de la producción de vacunas covid-19 sobre otras necesidades

La cifra estimada de dosis de vacunas de las distintas plataformas tecnológicas se basa en las previsiones de los propios productores. En concreto, la previsión de vacunas mRNA y su contribución al objetivo global que se había fijado para el final de 2021 era alcanzable con la capacidad productiva de reciente creación. Teniendo en cuenta que es totalmente nueva y exclusiva para covid-19, alcanzar la producción estimada no implicaba competencia ni riesgo de que pudiera impactar negativamente sobre otros productos sanitarios.

Por otro lado, la previsión estimada para la disponibilidad de vacunas de vector viral o subunidades proteicas contaba con la reconversión de aproximadamente el 5% de la capacidad existente (Hatchett *et al.* 2021). Esto suponía un cierto riesgo, aunque limitado, para la cadena de suministros de otros productos sanitarios. Para este caso concreto, la producción se basa en el crecimiento celular en biorreactores. Los biorreactores se necesitan también para la producción de otros productos biológicos, incluyendo otras vacunas y anticuerpos monoclonales. Sin embargo, la capacidad existente es elevada y podría requerirse un incremento menor. Lo que no significa que este incremento por reconversión vaya a producirse todo lo rápido que se necesitaría. Dicho esto, la repercusión concreta es difícil de valorar.

Finalmente, la reconversión rápida de capacidad adicional en el caso de virus inactivados es poco factible, dados los requerimientos

de contención de virus vivos. En el caso de que lo fuera y dado que la cadena de suministro no es específica de covid-19, existiría un riesgo alto de competencia con otros productos.

La capacidad global de llenado y terminación (*fill-and-finish*) estimada por expertos era de alrededor de 10.000 millones de viales al año (Hatchett *et al.* 2021). Esta cifra incluye la capacidad preexistente para vacunas (entre 3500 y 5500 millones de dosis), biológicos y otros productos. Es posible que, en parte por esta razón, no se alcanzaran los aproximadamente 2800 millones de viales (asumiendo cinco dosis por vial) requeridos para atender toda la demanda de covid-19 que se había estimado para 2021. Donde se continúan anticipando problemas es en el suministro de jeringas en países de renta media y baja (Anna 2021). Unicef estimó que faltarían 2200 millones de jeringas para atender las necesidades de ese año y ello no solo impediría la vacunación frente a covid-19 sino también inmunizaciones rutinarias.

De hecho, y con independencia de la precisión de las estimaciones, la rápida expansión en la capacidad de producir vacunas frente a covid-19 ha provocado problemas en la cadena de suministros que, en último extremo, se han traducido en dificultades en mantener las tasas de vacunación frente a otras enfermedades. En una información de abril de 2022, *The New York Times* refiere un incremento global de sarampión del 80% en los dos primeros meses de 2022 (Hassan 2022). Por otro lado, un estudio sugiere que la prevención de una muerte asociada a covid-19 supone 84 muertes de otras enfermedades prevenibles con una vacuna (Abbas *et al.* 2020).

4.3. Financiación, riesgo y colaboración internacional

La contribución pública para la I+D de las vacunas para hacer frente al covid-19 ha sido muy importante. Entre gobiernos y ONG se han invertido miles de millones de dólares, dedicados fundamentalmente a estudios y desarrollos clínicos y escalado industrial, con carácter previo, incluso, a la conclusión de los ensayos. También se han destinado recursos a la compra anticipada de dosis.

En EE. UU. esto fue posible por la puesta en marcha de la Operación «Warp Speed» (OWS) (Congressional Research Service,

CRS 2021). Se trata de una colaboración entre el Departamento de «Health and Human Services» (incluyendo CDC, NIH y BARDA) y el de Defensa con objeto de coordinar los esfuerzos del Gobierno para acelerar el desarrollo, la adquisición y la distribución de lo que se definió como «contramedidas» médicas con las que hacer frente a covid-19 (aunque los recursos se destinaron fundamentalmente a vacunas).

Para acelerar el desarrollo de vacunas, OWS apoyó el incremento de la capacidad productiva de algunas candidatas antes de concluir el proceso clínico regulatorio. Por tanto, asumiendo el riesgo de que pudieran no ser seguras o efectivas. Esta iniciativa —asunción de riesgo financiero, pero no riesgo de producto— fue determinante. Recibieron financiación a estos efectos los laboratorios Moderna, Janssen, Sanofi/GSK, AstraZeneca y Merck/IIVI. A Pfizer/BioNTech, Janssen y Novavax se les compró dosis anticipadamente. Las grandes compañías farmacéuticas que han protagonizado la producción de las vacunas en curso han recibido entre 957 y 2100 millones. En concreto e incluyendo todos los pagos, el Gobierno de los EE. UU. desembolsó cerca de 19.000 millones de dólares para el desarrollo de vacunas (12.400 millones dentro de la OWS solo en 2020), la mayor proporción para financiar las últimas fases de los ensayos clínicos y primeras etapas de la producción.

Los acuerdos del Gobierno de EE. UU. con Moderna (igual que con otras compañías) incluían un contrato base de 100 millones de dosis con opciones de aumentar a la vista de nuevos datos clínicos y de eficacia. Es interesante destacar que el Gobierno puso mucho foco en la distribución de los recursos eligiendo tres tecnologías y dos compañías por tecnología. Esos acuerdos permitieron a las compañías asumir riesgos que, en condiciones normales, no habrían asumido.

En el caso de Moderna, ello supuso el pleno desarrollo de la plataforma mRNA. La flexibilidad y rapidez de desarrollo —no superior a 100 días— que permite esta plataforma está sirviendo para preparar dosis de refuerzo frente a las nuevas variantes de SARS-CoV-2. Adicionalmente, se está empezando a utilizar para desarrollar productos frente a otras enfermedades infecciosas (Leclerc 2021) La actual Administración Federal Norteamericana

continúa invirtiendo de manera importante. En junio de 2022 anunció un nuevo contrato de 3200 millones de dólares con Pfizer para producir 105 millones de nuevas dosis.

Por otra parte, la Comisión Europea aportó 1400 millones de euros a la iniciativa «Respuesta Global Covid-19», habiendo invertido previamente 1000 millones bajo el programa Horizonte 2020 para I+D. A esto hay que sumar acuerdos de compra anticipada por valor de 2900 millones. Sin contar con la compra de vacunas por cuenta de los Estados miembro cuyo monto total ascendió a 30.000 millones de euros en 2021. CEPI, por su parte, dedicó 1400 millones al desarrollo de vacunas entre 2020 y 2021.

De cara al futuro es importante que el mundo mantenga el impulso a la investigación y a la producción que se ha generado en respuesta a la pandemia de la covid-19 y que ha servido para abrir el mercado, si quiera parcialmente. Esto forma parte de las recomendaciones de un Informe elaborado por un panel independiente comisionado por la OMS en respuesta a la Resolución WHA73.1 de su Asamblea General, y publicado en mayo de 2021 (Sirleaf y Clark 2021). Los estímulos que han funcionado no deben reservarse para momentos álgidos y dramáticos como los vividos en las primeras olas de este brote epidémico. En octubre de 2021, la OMS había aprobado siete vacunas, aunque no todas lo fueron por los reguladores locales en cada país o región. Fueron las siguientes: Moderna, disponible en 76 países; Pfizer/BioNTech, en 101; Janssen, en 71; Oxford/AZ, en 123; Covishield/Serum Institute India, en 46; Sinopharm, en 65, y Sinovac, en 40 países. Aparte de ello, en noviembre de 2021 había 126 potenciales vacunas en desarrollo clínico y 194 en preclínica. Puede parecer una respuesta exagerada, y quizá lo sea, porque salvo en el caso de que alguna de las formulaciones en desarrollo ofrezca ventajas incontestables sobre las existentes en el mercado, es difícil que tengan cabida. Sin embargo, todo este esfuerzo ha servido para validar las diferentes plataformas sobre las que se desarrollan las vacunas, plataformas que sin duda serán útiles para crear nuevos productos frente a otras enfermedades infecciosas o no infecciosas. De esta forma, compañías que dispongan de estas plataformas podrán operar también en el mercado de las vacunas, renovando además sus productos tradicionales.

Fundamental para el desarrollo y producción de vacunas frente al SARS-CoV-2 ha sido la coordinación y colaboración entre varias organizaciones internacionales, lo que ha permitido asegurar la financiación, aunque quizá no la equitativa distribución de vacunas (CEPI 2021). Entre ellas se encuentra la Alianza Global para la Inmunización y la Vacunación (GAVI, por sus siglas en inglés), que es una colaboración global público-privada cuyo objetivo es asegurar que las poblaciones de los países de renta baja y, en especial los niños, tienen acceso a inmunizaciones. También la Fundación Bill y Melinda Gates, y CEPI, una fundación dirigida a financiar el desarrollo de vacunas y que ha lanzado COVAX para un acceso equitativo. Finalmente, la OMS, apoyando la investigación, suministrando información y coordinando la respuesta global.

Un informe conjunto publicado por The Bureau of Investigative Journalism (Furneaux, Goldhill y Davies 2021) evidencia los fallos de la iniciativa de COVAX, y, en definitiva, las limitaciones de la cooperación internacional. La pandemia ha supuesto en parte un impulso a la cooperación, pero al mismo tiempo ha desatado comportamientos guiados por intereses particulares. La resultante final es la desigual distribución de dosis que hizo que en noviembre de 2021 no se hubiera vacunado el 96% de la población de países de renta baja. COVAX pretendía distribuir dosis —gratuitas o subvencionadas— para inmunizar al 20% de la población de esos países, vacunas pagadas por los países de ingresos medios y altos. Estos comprarían a través de COVAX, que actuaría como cámara de compensación. Esta estrategia fracasó desde el momento en que tanto EE. UU. como la UE decidieron comprar por su cuenta. A partir de ahí, hubo escasez, irregularidad en las entregas (que en ocasiones se produjeron un mes antes de la fecha de caducidad de las vacunas) y falta de información, por lo que los potenciales beneficiarios se vieron forzados a buscar alternativas (insuficientes) por ellos mismos.

En último extremo, los fallos que se achacan a COVAX han sido su incapacidad para conseguir los 2000 millones de dosis que tenía como objetivo para 2021, no haber facilitado la transferencia de tecnología, y no haber programado adecuadamente el envío de dosis (ni avisado con antelación) a países cuyas estructuras

asistenciales no permitían un proceso de vacunación a un ritmo suficiente. En realidad, la misión era, y sigue siendo, extraordinariamente compleja y, a día de hoy, parece claro que la transferencia de conocimiento y tecnología no pudo llevarse a cabo a la velocidad que marcó la expansión de la pandemia.

4.4. De los avances en el conocimiento a la producción de vacunas frente a la covid-19

La pandemia puede haber generado la sensación de que la producción de vacunas constituye una oportunidad de generar beneficios económicos. Sin embargo, las consideraciones hechas anteriormente limitan en alguna medida esta percepción. A las barreras generadas por los altos costes y exigencias regulatorias se suman las dificultades tecnológicas. Los requerimientos clínicos para el desarrollo de vacunas varían según la enfermedad de que se trate. Pero para una vacuna innovadora o una nueva patología, pueden suponer un reto, ya que puede no comprenderse por completo el mecanismo de acción de la vacuna y su impacto en la enfermedad.

No obstante, el efecto devastador de la pandemia ha generado una respuesta muy positiva, obviando dificultades, ya que el desarrollo de una vacuna se ha considerado crucial y la única manera efectiva de establecer la inmunidad de grupo, más allá de la importancia de otras medidas. Ello ha llevado a un impulso sin precedentes de la I+D en vacunas y a la ampliación de la capacidad de producción global. De igual manera ha contribuido a modificar las exigencias regulatorias —respetando las garantías de seguridad— en el sentido de adelantar la producción a la aprobación y otorgar autorizaciones provisionales con carácter de urgencia y a una cooperación bastante eficaz —a tenor de los precedentes— entre organizaciones internacionales y países. Ello ha permitido que un desarrollo de vacunas que normalmente puede llevar como media 15 años, haya podido ejecutarse en solo uno.

La importancia tradicionalmente predicada de la prevención de las enfermedades infecciosas se ha confrontado con la realidad. Cualquiera que sea la evolución de la pandemia, su horizonte

temporal, ya como epidemia, no será corto. Y harán falta más recursos y nuevas estrategias (Brilliant *et al.* 2021). Es posible que, a partir de ahora, máxime cuando se empiezan a apreciar seriamente los riesgos para la salud del calentamiento global y la degradación del medio ambiente, el papel de las vacunas adquiera mayor relevancia. Su ecosistema tradicional, formado por organismos internacionales, como la OMS y UNICEF; organizaciones no gubernamentales, como la Fundación Gates, o instituciones multilaterales, como CEPI y GAVI, más las escasas y grandes compañías que podían sostener la limitada producción, se ha reforzado considerablemente. Tanto en el plano político, como en el social, el económico y el financiero. Teniendo en cuenta que las nuevas plataformas permiten el diseño de vacunas para prevenir enfermedades más allá de las infecciosas, e incluso de otros productos con intención terapéutica, se abren perspectivas de rentabilidad que atraerán a nuevos actores. Un cambio de escenario puede producirse con una mayor y deseable competencia en base a calidad, coste, eficacia y eficiencia de las vacunas.

4.4.1. Capacidad de respuesta y conocimiento adquirido

El primer paso fue la rápida caracterización de la estructura del SARS-CoV-2, y, en concreto, de la proteína S, expresada en la superficie del virus y que, al permitir la adherencia a las células atacadas, se convierte en la diana principal para las vacunas (Sharma *et al.* 2020). Inmediatamente se analizó la respuesta inmunitaria al virus, poniendo en evidencia el importante papel de los linfocitos T, estimulando sus propias variantes citotóxicas y a las células B para la producción de anticuerpos. Los resultados de los estudios mostraron que los títulos de anticuerpos IgG se elevaban en las primeras tres semanas tras la aparición de los síntomas y se mantenían varios meses, lo que llevó a establecer como criterio que la vacuna no solo debía provocar la producción de unos títulos elevados de anticuerpos neutralizantes sino también una buena respuesta de células T para asegurar una inmunidad efectiva y duradera.

A partir de aquí se desarrollaron varias plataformas incluyendo RNA, DNA, vectores virales y virus inactivados. Las vacunas basadas en DNA y RNA no se habían desarrollado ni licenciado para uso humano en el pasado, pero ofrecen muchas ventajas

en situación de pandemia. Fundamentalmente que, al no requerir técnicas de cultivo en biorreactores, pueden producirse más rápidamente en el laboratorio.

Generan, además, una fuerte respuesta inmunitaria. No obstante, la necesidad de mantener temperaturas muy bajas para mantener estable la envoltura lipídica provoca unas exigencias en la cadena de frío que no están al alcance de países menos desarrollados. Por otra parte, las vacunas basadas en vectores virales pueden ser producidas a gran escala y se han mostrado seguras y efectivas en situaciones anteriores como el brote epidémico de Ébola. Finalmente, las vacunas basadas en virus inactivados cuentan con el «aval» de haberse licenciado previamente, aunque no generan una respuesta excesivamente fuerte a menos que se añadan adyuvantes.

4.4.2. Plataforma mRNA

Al comienzo de la pandemia y exclusivamente en base a la secuencia del SARS-CoV-2 publicada el 11 de enero de 2020 en *Nature*, las compañías que han desarrollado vacunas basadas en mRNA empezaron a generar una vacuna frente a covid-19. La similitud entre este nuevo virus y SARS-CoV (brote epidémico de 2003) permitió saber rápidamente que usaba la proteína S (espícula) para penetrar en las células al reconocer el receptor ACE2 expresado en la superficie de estas. Las tres compañías —Moderna, BioNTech/Pfizer y CureVac— utilizaron el conocimiento preexistente para diseñar —aunque con algunos matices diferenciadores— la secuencia codificadora de la proteína S de SARS-CoV-2 de manera que se exprese en la superficie de las células transfectadas.

La vacuna mRNA de Moderna codifica la proteína S de manera que, cuando se inyecta, las células inmunitarias que procesan ese mRNA, así como la proteína sintetizada, se convierten en diana de la respuesta inmunitaria provocada. En realidad, las vacunas de mRNA no son completamente nuevas. De hecho, las vacunas tradicionales que se basan en virus mRNA atenuados, como las que previenen la parotiditis, el sarampión o la rubeola, inmunizan introduciendo sus mRNAs en las células de los individuos vacunados, que a su vez producen las proteínas virales que provocan la respuesta inmunitaria. La verdadera innovación tecnológica consiste en que un mRNA sintético, con una cubierta liposomal formada

por determinados lípidos, es una forma más refinada, segura y moderna de estos virus atenuados. Aparte de ello, las vacunas mRNA autorizadas recientemente (Moderna y BioNTech/Pfizer) son las terceras vacunas mRNA sintético aprobadas (Pascolo 2021). Antes vinieron el aptámero Macugen (que neutraliza el factor de crecimiento vascular endotelial —VEGF— en el tratamiento de la degeneración macular) y el siRNA Onpatro (que destruye el mRNA codificante de la transthyretina como tratamiento de la amiloidosis hereditaria). Es un buen ejemplo de cómo se va construyendo el conocimiento.

La tecnología de transcripción *in vitro* de mRNA, a efectos de su utilización como plataforma vacunal, fue establecida inicialmente por Martinon en 1993 (Martinon *et al.* 1993) para el virus de la gripe. Poco después se demostró que esta tecnología era capaz de generar anticuerpos frente al Antígeno Carcino Embrionario (CEA) (Conry *et al.* 1995). Ha sido optimizada a lo largo de los últimos 30 años, fundamentalmente por Hoerr, Pascolo, Sahin y Kariko (Pascolo 2021). Alrededor de 2010 se identificaron las secuencias proteicas que podían inmunizar frente a los coronavirus. Los estudios iniciales, incluidos los de Kariko, no fueron considerados importantes y fueron publicados en revistas científicas de bajo y moderado impacto. En consecuencia, la financiación fue escasa. A diferencia de las vacunas mRNA «tradicionales» que codifican muchas proteínas virales como se ha explicado más arriba, las actuales vacunas mRNA codifican una única proteína estructural del virus.

Aprender a crear vacunas sintetizando mRNA específico ha llevado décadas a la comunidad científica. La optimización que se inició hace años ha obtenido logros importantes tanto en la propia molécula de mRNA como en el método de liberación. El mRNA tiene que ser estable para no degradarse de inmediato en el citoplasma celular y permitir una transcripción eficiente. Ambas características están, además, correlacionadas: el mRNA más estable es el mejor transcrito y viceversa. En 2017, la empresa californiana TriLink Botechnologies alcanzó un hito importante. Utilizando un sistema denominado CleanCap incrementó enormemente el rendimiento de la transcripción. Los actuales productores de vacunas utilizan esta tecnología. Por otro lado, determinadas modificaciones en forma de aptámero en la región inmediatamente anterior a la secuencia codificadora del mRNA (y que no se transcribe),

junto con modificaciones equivalentes al final de esa secuencia, favorecen la rapidez de la transcripción al tiempo que mejora la estabilidad de la cadena de ácidos nucleicos en el citoplasma. Estos suelen ser desarrollos específicos de las propias compañías, que de esta forma disponen de la propiedad intelectual de las modificaciones estabilizadoras que utilizan (Pascolo 2021).

Por otro lado, a lo largo del tiempo se ha avanzado en la optimización del vehículo transportador del mRNA. Compuestos catiónicos se unen y estabilizan el RNA aniónico, neutralizando la molécula y facilitando su captación atravesando la membrana celular. Se han utilizado para ello liposomas y polímeros catiónicos. Las formulaciones optimizadas necesitan incorporar dos potencialidades aparentemente opuestas: una estructura muy estable y resistente que proteja el RNA en el exterior de las células y una disociación muy eficaz del RNA de su transportador en el citoplasma celular.

Aparte de ello, el vehículo debe constar de compuestos seguros que se catabolizan de manera natural. Los liposomas catiónicos, en especial los que contienen lípidos catiónicos ionizables, han demostrado ser los más adecuados. Su desarrollo se aceleró muy rápidamente en las dos últimas décadas para la liberación de fármacos siRNA. La Compañía Alnylam Pharmaceuticals que produjo el primer medicamento —Onpattro— basado en siRNA, utilizó la tecnología liposomal de la Compañía Acuitas Therapeutics.

Esta experiencia ha sido de gran utilidad para las formulaciones de mRNA tanto de BioNTech/Pfizer como de Moderna y CureVac.

La versatilidad de esta plataforma mRNA ofrece la posibilidad de sacar adelante una vacuna «universal». Es lo que están haciendo investigadores de las universidades de Virginia, Carolina del Norte y Duke frente a los coronavirus (Joi 2021) y el NIH para la gripe (NIH 2021).

El caso de la gripe es importante. En estos momentos, los científicos hacen frente al siguiente período estacional con métodos tradicionales. Un proceso lento, que lleva seis meses e implica la incubación de los virus en huevos de pollo o en células de mamífero antes de la extracción y purificación de proteínas que finalmente constituyen la vacuna. El éxito de las vacunas de mRNA frente a covid-19 ha disparado la investigación sobre el uso de esta plataforma para la gripe. Ello permitiría acelerar el proceso reduciendo el tiempo

entre el diseño de la vacuna y las mutaciones en el virus. En julio de 2021, Moderna inició un ensayo de una vacuna mRNA para gripe dirigida a las cuatro cepas virales recomendadas por la OMS. Otras compañías, como Pfizer, están siguiendo el mismo camino.

Desde el punto de vista del apoyo a la generación de nuevo conocimiento es importante subrayar el papel de los ecosistemas de I+D e innovación (véase capítulo 3). Es precisamente la optimización de ciertos descubrimientos lo que eventualmente producirá nuevas plataformas vacunales y nuevas tecnologías para producir las. En este caso se empezó, en primer lugar, por la estructura y liberación del mRNA. Después, el proceso de producción de mRNA por medio de la purificación de plásmidos de DNA y ulterior purificación del mRNA producido por HPLC (cromatografía líquida). La validación del proceso, así como su control y el control del producto final hubo que llevarla a cabo prácticamente *ex novo*, ya que las herramientas y métodos de biología molecular debieron redefinirse para demostrar su precisión.

Escalado industrial

El dispositivo industrial que se puso en marcha con carácter urgente al inicio de la pandemia permitió que estas compañías dispusieran de cierta capacidad de producción a escala. Una capacidad que se ha venido incrementando en los últimos meses, como se ha explicado más arriba. Pero con independencia de las dificultades técnicas y el aprendizaje sobre la marcha para efectuar la reacción de transcripción o las etapas de purificación, el mayor problema ha sido la disponibilidad de materias primas. Fundamentalmente CleanCap, nucleótidos trifosfato y enzimas. Estos componentes no se producen directamente por las compañías productoras de las vacunas mRNA, sino por proveedores especializados de reactivos biológicos.

Ventajas mRNA

Con todo, las ventajas de las vacunas de mRNA sintético frente a otras plataformas se han demostrado evidentes. Por una parte, son más eficaces que las formulaciones de proteínas en generar respuesta de células T citotóxicas. Por otra, y al contrario que en el caso de las vacunas basadas en proteínas o virus, se trata de una

producción fácil y rápida en la que, para cualquier secuencia de mRNA, se obtendrían resultados equivalentes. Las vacunas basadas en proteínas recombinantes son más difíciles de producir a gran escala en condiciones GMP (Pascolo 2015). En estas plataformas, basadas en proteínas o virus, el conocimiento previo y las infraestructuras existentes no garantizan, por tanto, una producción rápida y eficaz frente a un nuevo agente infeccioso. Por su parte, el mRNA es muy estable *in vitro*. Su naturaleza transitoria (al contrario que las vacunas basadas en DNA) la convierte en una tecnología muy segura con una amplia ventana terapéutica. Y son muy específicas frente al antígeno seleccionado, evitando el problema de la inmunogenicidad frente a antígenos no deseados como sucede con alguna de las vacunas que incluyen un vector viral (Pascolo 2015).

4.4.3. Plataforma Vector Viral

La generación de conocimiento sobre la plataforma de vectores virales también ha sido progresiva a lo largo de las dos últimas décadas. Los trabajos de Mackett en los ochenta y de Moss en los noventa del pasado siglo demostraron que una vacuna de virus vivos recombinantes que contienen genes de otros organismos (introducidos por plásmidos) permiten obtener respuesta inmunitaria humoral y celular (Moss *et al.* 1996).

El virus vaccinia se consagró como el candidato ideal por su éxito en la prevención de la varicela y su facilidad de producción, distribución y administración. En los años noventa se empiezan a utilizar los adenovirus para terapia génica en el tratamiento de la fibrosis quística. La plataforma ha sido también estudiada para VIH, Ébola y Zika (Barouch y Nabel 2005). Las vacunas frente a enfermedades susceptibles de inmunidad mediada por anticuerpos se han centrado habitualmente en formulaciones de proteínas recombinantes más adyuvante.

Este tipo de vacuna requiere múltiples inmunizaciones para lograr una respuesta relevante. Y no siempre se obtiene, como se ha mostrado en los ensayos clínicos fallidos de una vacuna para la malaria (Draper *et al.* 2008). Las investigaciones que han permitido generar el conocimiento que ha dado lugar a esta plataforma pueden rastrearse has los años noventa del siglo pasado.

Ya en 1998, el grupo de la Universidad de Oxford publicó una experiencia exitosa, en modelo de ratón, de inmunización frente al antígeno pre-eritrocítico del *Plasmodium Berghei*, causante de la malaria, utilizando como vector el virus vaccinia Ankara (MVA) (Schneider *et al.* 1998). Este grupo prosiguió en esta línea de trabajo a lo largo de las dos siguientes décadas y, en 2019, demostró que tanto aquel vector viral como el adenovirus del chimpancé PanAd3-RSV eran seguros e inmunogénicos frente al virus sincitial respiratorio (Green *et al.* 2019).

Esta vacuna inducía paralelamente inmunidad humoral y celular. Anteriormente, en 2006, Hill, del mismo grupo, mostró que vacunas basadas en vectores virales eran capaces de inducir respuesta de células T contra patógenos intracelulares (Hill 2006). Estos vectores, entre los que se encuentra el adenovirus humano serotipo 5 y el ortopoxvirus modificado vaccinia, resuelven muchas de las dificultades observadas con las vacunas proteicas.

En 2007, Draper *et al.* demostraron que esta plataforma, expresando el antígeno MSP-1 de la malaria, también inducía altos títulos de anticuerpos (Draper *et al.* 2008). Un abordaje presumiblemente válido para la inmunización frente a cualquier otro patógeno donde se necesite una respuesta conjunta de linfocitos T y anticuerpos (Gilbert 2012). Este grupo ha estado en el origen de la vacuna frente a covid-19 comercializada por AstraZeneca.

4.4.4. Vacuna universal y nuevas vacunas

Se están produciendo nuevas vacunas eficaces frente a nuevas variantes. Es previsible que la vacuna (proteína + adyuvante) VAT08 de GSK y Sanofi sea aprobada en breve plazo ya que en Fase III, cuyos resultados fueron publicados en el mes de febrero de 2022, demostró en poblaciones seronegativas una eficacia del 100% contra covid severo y hospitalización, un 75% de eficacia frente a enfermedad moderada y una protección del 60% frente al desarrollo de cualquier síntoma (en el momento del ensayo la variante dominante era delta). También ha demostrado una fuerte respuesta inmunitaria utilizada como dosis de refuerzo en todas las edades tras vacunación con cualquier plataforma (Dennis 2022).

Aparte de ello, se está dando un impulso importante a la búsqueda de una vacuna que sea eficaz contra todas las variantes

de coronavirus, las ya conocidas —incluyendo SARS y MERS— y las que puedan venir. Tras tres brotes epidémicos de coronavirus es prácticamente una certeza que habrá más. Una vacuna pan-coronavirus es un objetivo muy ambicioso que se sostiene sobre unas investigaciones que, sin embargo, no son recientes. Existe una dificultad obvia, y es conceptual: buscar una respuesta inmunitaria potente frente a una variante concreta implica una respuesta menor frente a otras, por lo que una vacuna que pretenda ser universal ofrecerá, en principio, una protección más bien limitada. Pero incluso una vacuna universal de potencia moderada puede ser extraordinariamente eficaz para prevenir una pandemia.

La Universidad de Washington trabaja con la misma proteína S (espícula) que Pfizer y Moderna, pero presenta esa proteína de una manera diferente, con más fragmentos. Esta vacuna, denominada GBP510 fue diseñada para prevenir infecciones por sarbecovirus (Walls *et al.* 2021), lo que incluye SARS (2002), SARS-CoV-2 (2019) y MERS (2012). En preclínica generó inmunidad frente a las variantes alfa, beta y delta del SARS-CoV-2 y en febrero de 2022 ha concluido la fase clínica II. Por otro lado, el Instituto de Vacunas de la Universidad de Duke lleva años trabajando en vacunas universales basadas en nanopartículas frente a la gripe y el VIH (Haynes y Burton 2017). También están trabajando en un prototipo de vacuna frente a distintos tipos y variantes de coronavirus (Li *et al.* 2022). Un caso especial es el prototipo de vacuna desarrollado por investigadores del Walter Reed National Military Center, y que concluyó la fase I de los ensayos clínicos en diciembre de 2021. Se trata de una tecnología diferente a cualquiera de las otras vacunas. Consiste en una nanopartícula de ferritina con 24 caras, a cada una de las cuales se pega la proteína S (espícula) de diferentes cepas de coronavirus (Carmen *et al.* 2021).

En todo caso, no será fácil. Más allá de las experiencias anteriores —en progreso— habría que abordar todos los subgrupos de coronavirus. En un trabajo de Fauci, al tiempo que consideraba importante el esfuerzo, reconoce el reto que supone, ya que, entre otras cosas, hay muy poca información sobre el universo de coronavirus endémicos que pueden aparecer (Morens, Taubenberger y Fauci 2022).

Según Barouch, para conseguir este objetivo pueden plantearse diferentes estrategias (Caruso 2022). La primera posibilidad sería la combinación de material genético representativo de cada subgrupo de coronavirus en una única vacuna. Una segunda alternativa sería el diseño digital de secuencias proteicas virales que representen a los distintos subgrupos. Esas secuencias sintetizadas se combinarían en una vacuna. Por último, se podrían identificar las regiones de las proteínas virales más conservadas en las distintas cepas de coronavirus y usar esas regiones como base para el diseño de la vacuna. De momento no hay ninguna prueba de concepto en humanos con ninguna de estas aproximaciones.

Una vacuna universal frente a coronavirus debería provocar una potente respuesta inmunitaria tanto de anticuerpos (neutralizantes y no neutralizantes) como de células T. Sin embargo, los anticuerpos neutralizantes que son muy efectivos previniendo la infección se producen frente a regiones (espícula en la superficie) muy variables a causa de las mutaciones. Por el contrario, los anticuerpos no neutralizantes se unen a regiones más conservadas, pero son mucho menos efectivos. Los linfocitos T, por otra parte, reaccionan con muchas regiones de la superficie viral y no previenen la infección, sino que destruyen las células infectadas y frenan la progresión de la enfermedad.

Finalmente, asumiendo el riesgo de una producción anticipada que eventualmente no se utilizara, como se ha hecho hasta ahora en esta pandemia, se está tratando de anticipar posibles variantes con el objetivo de adelantarse en la producción. En concreto, la técnica, desarrollada por Bloom en el Fred Hutchinson Cancer Research Center, denominada *Deep Mutational Scanning*, consiste esencialmente en hacer crecer en cultivos levaduras genéticamente modificadas para expresar variantes del dominio de la proteína S del coronavirus que se une al receptor ACE2 (Starr *et al.* 2020).

4.5. Conocimiento y agentes terapéuticos

Quizá despertando menos atención pública y sin el énfasis que han puesto en las vacunas gobiernos y organismos internacionales, las terapias frente a la infección viral causada por SARS-CoV-2

también han progresado significativamente. Al igual que en el caso de las vacunas, el conocimiento previo se ha revelado fundamental, en particular el conocimiento sobre la biología de los betacoronavirus, clase a la que pertenecen SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Esto ha favorecido una rápida y profunda comprensión del mecanismo por el cual se produce la infección (esencialmente la unión de la proteína viral S al receptor ACE2 de la célula atacada). También la información clínica generada durante la pandemia ha permitido una visión integral de la fisiopatología de la infección y, en especial, del comportamiento del sistema inmune y la respuesta inflamatoria (tormenta de citoquinas), y su impacto en la letalidad de la enfermedad.

Esto ha servido, en una primera instancia, para reposicionar fármacos que ya se estaban utilizando en otras terapias, antivirales o no, como, por ejemplo, la doxiciclina y los corticoesteroides, por sus propiedades antiinflamatorias. Inicialmente, sin embargo, se especuló con el beneficio de fármacos muy conocidos como la hidroxicloroquina, la azitromicina o la ivermectina. Ensayos clínicos posteriores no observaron ninguna eficacia. En octubre de 2021, un ensayo llevado a cabo por TOGETHER, una colaboración internacional para analizar precisamente el reposicionamiento de fármacos ha demostrado que el uso de fluvoxamina, un genérico para el tratamiento de la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo, reduce la hospitalización por covid-19 de dos de cada tres pacientes, y la mortalidad en un 91%. Se trata de una molécula que eleva el nivel de serotonina en el cerebro pero que también ejerce un efecto antiinflamatorio sistémico (Reis *et al.* 2022).

El conocimiento generado también ha permitido diseñar medicamentos antivirales más específicos. Los agentes terapéuticos que se han venido utilizando, se utilizan o se está ensayando su posible utilización se dividen en 1) antivirales; 2) inmunoterapia; 3) terapia celular, y 4) nanomedicina (Mirtaleb *et al.* 2021).

Algunos de los antivirales que con mayor o menor éxito terapéutico se han venido utilizando, de manera combinada en ocasiones, incluyen, entre otros, lopinavir/ritonavir, remdesivir y favipiravir (todos ellos inhiben el ciclo de replicación del virus, el primero ha mostrado efectividad en VIH, SARS-CoV y MERS, el segundo activo frente a hepatitis B y C, Ébola y Marburg, y el tercero frente a Ébola),

Tocilizumab (anticuerpo monoclonal en el tratamiento de la artritis reumatoide, que reduce el riesgo de la tormenta de citoquinas), Baricitinib (inhibidor de Kinasas, que impide la entrada del virus en la célula y es uno de los tratamientos de elección en la neumonía provocada por SARS-CoV-2), e Ivermectin (antifúngico que inhibe la replicación del VIH y otros virus como el sincitial respiratorio) pero que eventualmente se desechó por ineficaz. En enero de 2022 la OMS recomendó específicamente Baricitinib y Sotrovimab (Kmietowicz 2022) aunque este último fue desautorizado por la FDA en aquellos lugares en los que la proporción de covid-19 causada por la variante BA.2 de ómicron fuera superior al 50%.

Los antivirales aprobados a finales de 2021 y principios de 2022 tienen la capacidad de cambiar radicalmente el curso de la enfermedad. No solo por la efectividad de su mecanismo de acción sino por su presentación de uso oral y su coste ajustado a las particulares circunstancias económicas de países en vías de desarrollo con bajas tasas de vacunación.

Molnupiravir nace de la I+D de la Universidad de Emory sobre gripe, ulteriormente licenciado a Ridgeback Biotherapeutics que lo ha codesarrollado junto con Merck. Su efectividad permitió detener el ensayo clínico en fase III cuando se evidenció que reducía el 50% la probabilidad de que un paciente infectado precisase hospitalización, aunque este porcentaje se ha visto reducido al 30% a la vista del conjunto final de datos clínicos (Bratulic 2021a). El tratamiento debe iniciarse dentro de los cinco días subsiguientes a la aparición de los síntomas. En el laboratorio, molnupiravir se ha mostrado eficaz, además de frente a SARS-CoV-2, frente a otros RNA virus, incluyendo Ébola, hepatitis C y virus sincitial respiratorio. Actúa sobre la replicación del virus al transformarse, intracelularmente, en la molécula NHC, similar a la citosina, que inserta errores en el mecanismo de replicación. Este mecanismo de acción implica cierto riesgo de provocar mutaciones en DNA humano (Khullar 2021).

Paxlovid es un antiviral que ha sido desarrollado por Pfizer, aprovechando el conocimiento adquirido con el virus SARS original. Iniciado el tratamiento dentro de los tres días tras la aparición de los síntomas reduce el riesgo de hospitalización en un 89% (Bratulic 2021a). Paxlovid es en realidad la combinación de dos

moléculas: una ya conocida —ritonavir— junto con un nuevo inhibidor de proteasa —PF-07321332— diseñado para unirse y bloquear las proteasas que SARS-Cov-2 utiliza para replicarse. El ritonavir impide la inactivación excesivamente rápida del inhibidor (Khullar 2021). Paxlovid ha sido fuertemente recomendado por la OMS para su uso en personas de alto riesgo con leve a moderado covid-19, administrado dentro de los cinco días tras la aparición de los síntomas. La OMS ha pedido además su urgente distribución mundial. En julio de 2023, y con la donación de 100.000 cursos de tratamiento por parte de Pfizer, se ha puesto en marcha un proyecto —The Covid Treatment QuickStart Consortium— liderado por el Global Health Innovation Center de la Universidad de Duke (2023).

Ambas compañías han impulsado la producción incluso antes de la aprobación del antiviral. Merck ha utilizado 17 plantas en ocho países de tres continentes. En 2021 produjo 10 millones de tratamientos (cada tratamiento consiste en cuarenta cápsulas) y podrá producir más de 20 millones anuales a partir de 2022. Al mismo tiempo ha concedido licencias gratuitas al «Patent Pool» establecido por Naciones Unidas. Pfizer ha actuado de igual manera y más de 50 compañías han contactado con el Pool para obtener esas sublicencias, muchas de ellas aprovechando los 120 millones de dólares ofrecidos por la Fundación Gates (Khullar 2021).

Al tratarse de medicación oral, ambos productos transforman radicalmente la actual estrategia terapéutica, basada fundamentalmente en anticuerpos monoclonales y antivirales como el remdesivir que necesitan inyectarse en una infusión intravenosa en un entorno hospitalario (aunque se está trabajando en su formulación oral en estos momentos). Los nuevos antivirales son más fáciles de transportar, almacenar y administrar (Powell 2021).

Aparte de estos tratamientos aprobados existen muchos desarrollos en progreso (Ledford 2022). El programa ACTIV, promovido por los NIH incluye más de 30 proyectos de un listado de 800 moléculas candidatas y ha contribuido a ampliar la infraestructura de los ensayos clínicos. Ha habido también un impulso por parte de varias compañías en el desarrollo de anticuerpos monoclonales y en marzo de 2022 existen más de 200 productos entre autorizados y en proceso. GSK junto con Vir Biotechnology está

desarrollando sotrovimab, efectivo frente a ómicron; Regeneron ha producido REGEN-COV (poco efectivo contra ómicron; Lilly ha obtenido autorización para la combinación bamlanivimab y etesevimab con una efectividad del 70% frente a la variante delta; Adagio Therapeutics desarrolló ADG20 que en principio parece efectivo frente a las distintas variantes (Mellor 2021). No obstante, los monoclonales son caros en comparación con otras alternativas, deben mantenerse a bajas temperaturas, no se producen en gran cantidad y han de ser administrados en infusión intravenosa por personal especializado.

Existe una excepción y es Evusheld (autorizado por la FDA en diciembre 2021), la combinación de dos monoclonales (tixagevimab y cilgavimab) fabricado por AstraZeneca y que puede administrarse intramuscularmente para la prevención de covid-19 en personas de alto riesgo (Ledford 2022).

Nuevos antivirales en desarrollo podrían mejorar las prestaciones de los ya aprobados, entre otras cosas por la continua aparición de variantes. Existen 40 candidatos con un mecanismo de acción similar al del molnupiravir y unos 180 inhibidores de la proteasa viral como el paxlovid (Ledford 2022).

Otros potenciales antivirales ofrecen mecanismos de acción alternativos, bloqueando proteínas humanas que el virus usa para infiltrar células en vez de proteínas virales. Así, por ejemplo, el antitumoral plitidepsin afecta a la proteína eEF1A que es importante para la replicación de varios virus (White *et al.* 2021). Este mecanismo es, lógicamente, insensible a las mutaciones del virus, aunque, por otra parte, existe un riesgo de toxicidad al afectar a las proteínas del huésped. Este producto está actualmente (marzo de 2022) en fase III y procede de la I+D de la farmacéutica española Pharmamar. Otro ejemplo es el medicamento Camostat, usado actualmente en Japón para el tratamiento de la pancreatitis. Este producto inhibe la proteasa humana TMPRSS2 que el SARS-CoV-2 y otros coronavirus utilizan para penetrar en las células (Ledford 2022).

En todo caso, la mayoría de los ensayos impulsados en estos momentos son los que evalúan moléculas utilizadas en el tratamiento de otras enfermedades con el objetivo principal de abaratar costes, facilitar la administración y garantizar un rápido acceso.

Un hallazgo importante ha sido el beneficio que produce un fármaco utilizado en artritis reumatoide —tocilizumab— en el tratamiento de pacientes graves que necesitan ventilación mecánica. Este producto fue autorizado para este uso por la FDA en junio de 2021 y por la EMA en diciembre de 2021 (Reuters 2021). Por otra parte, en 13 países africanos se ha puesto en marcha el ensayo ANTICOV (Stokel 2021), centrado en reposicionamientos. Incluye, por ejemplo, el antiparasitario ivermectina (que en marzo de 2022 se ha demostrado ineficaz), el esteroide inhalado budesonida y el antidepresivo fluoxetina (un medicamento similar —fluvoxamina— está siendo evaluado en ACTIV).

El papel de la inmunoterapia es doble y aparentemente contradictorio. Por un lado, se ha utilizado para reforzar el sistema inmune, como suero o plasma de pacientes convalecientes. Su uso se ha reducido con la aparición de nuevos antivirales y, por supuesto, las vacunas. Por otro lado, la inmunoterapia basada en citoquinas se utiliza para modificar las respuestas inmunes disfuncionales.

Finalmente, igual que plataformas tecnológicas aplicadas a otros procesos se han redirigido a la producción de vacunas frente al SARS-CoV-2, se está considerando el potencial antiviral de nuevas estrategias terapéuticas como la terapia celular o la nanomedicina. Por ejemplo, las células madre mesenquimales han mostrado capacidad de controlar la liberación y actividad de citoquinas. Por otro lado, linfocitos modificados genéticamente pueden dirigirse a antígenos objetivo. Por último, y en un plano más teórico, nanopartículas poliméricas pueden impedir el acoplamiento del virus al receptor celular bloqueando las proteínas de la superficie viral.

4.6. Conclusión

En este capítulo se han analizado los problemas en la producción de vacunas antes de la pandemia y, en concreto, su complejidad, los riesgos regulatorios y las barreras de entrada. Superar estos problemas y hacer frente a los retos tecnológicos a fin de introducir nuevos modelos de producción y mejorar el rendimiento es, en concreto, un objetivo de la Comisión Europea. También se han

revisado las tecnologías que han derivado en las distintas plataformas para producir vacunas frente a covid-19 y su relación con la evolución de la pandemia. Esencialmente las posibilidades de las distintas plataformas para expandir con rapidez la producción y el problema de la cadena de suministros. Se ha destacado la importancia de la financiación y apoyo público anticipando el riesgo, así como la colaboración internacional. Y, por encima de todo, la importancia del conocimiento adquirido a lo largo de los años en el desarrollo de vacunas y terapias en un tiempo récord.

El flujo en el conocimiento no ha cesado y ya se están diseñando nuevas vacunas polivalentes y de amplio espectro frente a variantes de SARS-CoV-2, algunas de ellas muy próximas al mercado. Se está poniendo un énfasis especial en ensayar nuevas vías de administración —específicamente inhalación nasal— cuyo objeto es ir más allá de la reducción de la severidad de los síntomas o incluso la aparición de estos. Se trataría de impedir la transmisibilidad del virus.

La capacidad productiva global ha seguido aumentando y es previsible que la necesidad de seguir contando con vacunas frente a covid-19 no impacte negativamente sobre la producción de vacunas frente a otras patologías infecciosas, como ha sucedido. La producción de vacunas «terapéuticas» para patologías no infecciosas crecerá igualmente, en especial como desarrollos avanzados de la tecnología mRNA.

5. La capacidad de gestionar los servicios sanitarios

EN este capítulo abordamos el papel de la gestión de los servicios sanitarios en España durante la pandemia, desde el nivel macro (la gestión de la política sanitaria) hasta el nivel micro (la gestión clínica asistencial). Para ello, se han recogido y analizado diversos tipos de información. Por un lado, realizamos entrevistas en profundidad a actores relevantes de la gestión de la pandemia, con el objetivo de conocer de primera mano los grandes cambios que se implantaron para hacer frente a la covid-19 y extraer las lecciones para la gestión que la pandemia nos ha dejado. Por otro lado, analizamos bases de datos existentes con el propósito de explorar la repercusión de pandemia en el gasto sanitario público, particularmente en la compra de equipamiento médico, productos sanitarios, medicamentos y en la digitalización del sistema, así como en la contratación de personal.

En este capítulo se analizan también los procesos de decisión de incorporación de tecnologías sanitarias y cómo estos se vieron alterados en el escenario de urgencia sanitaria que caracterizó la pandemia. Terminamos con un análisis sobre el papel que han tenido los comités de expertos en la toma de decisión durante la crisis sanitaria que trata de contestar preguntas cómo ¿quiénes eran los expertos? ¿cuál ha sido su experiencia en los comités gubernamentales? ¿cómo se han manejado aspectos como la transparencia, y la autonomía e independencia de los expertos? Todas ellas, intentando valorar la utilidad y calidad de la asesoría por expertos y extraer lecciones de futuro.

5.1. Del nivel macro a la mesogestión y a la gestión clínica

La emergencia sanitaria ocasionada por la pandemia de la covid-19 ha requerido que nuestro sistema de salud se adaptara para hacer frente a una realidad hasta ese momento desconocida para las personas al frente de la toma de decisiones en sanidad. La gestión de la pandemia desde el punto de vista macro (gestión de la política sanitaria), meso (gestión de centros sanitarios) y micro (gestión clínica asistencial) ha impuesto cambios drásticos y decisiones complejas, poniendo de manifiesto tanto las fortalezas del Sistema Nacional de Salud (SNS), como sus carencias. En este apartado abordaremos los principales cambios que se implementaron en la gestión de la pandemia, desde el nivel macro hasta la meso y microgestión sanitaria.

5.1.1. Macrogestión de la pandemia de la covid-19

Muchas de las acciones emprendidas por parte de las autoridades sanitarias para afrontar la pandemia han sido detalladas en capítulos anteriores. A continuación, brevemente, indicamos las medidas implantadas a nivel nacional y autonómico más relevantes y los principales retos que estas medidas conllevaron. La primera acción determinante fue la declaración del estado de alarma y la consiguiente recentralización de las competencias sanitarias, y de otras índoles, hasta ese momento delegadas en las comunidades autónomas (CC. AA.). La necesidad de ofrecer una respuesta coordinada y eficaz en un entorno interdependiente fue la justificación para la atribución del mando único al Gobierno central. Pero la centralización también generó que tareas apremiantes, como las primeras compras de materiales, fueran encomendadas a unidades que no tenían ni la competencia ni la experiencia en su realización, así como que se aplicaran uniformemente medidas altamente restrictivas, como el confinamiento domiciliario, en regiones con situaciones epidemiológicas muy diversas (Urbanos y Meneu 2021; Peiró 2020). La gestión pública de los sistemas de información básica (sobre incidencia, hospitalizaciones y defunciones) también estuvo al inicio marcada por la descoordinación y la falta de coherencia

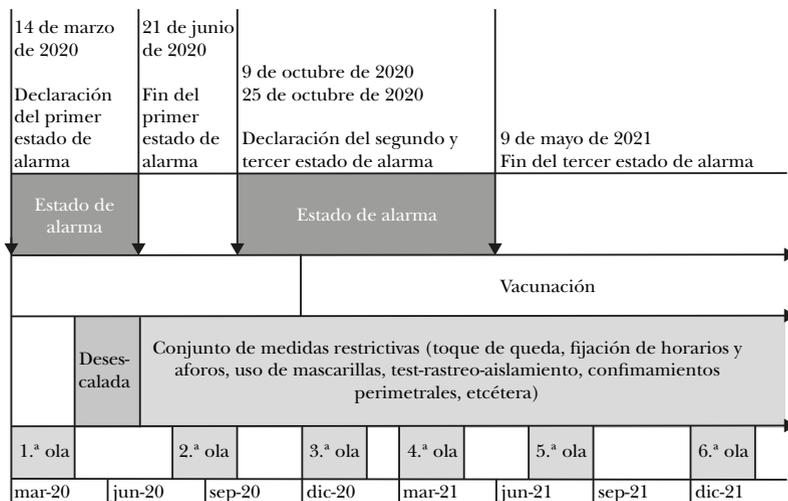
en las definiciones de las variables que se empleaban (véase capítulo 2). Estos sistemas de información evolucionaron, añadiendo variables como la trazabilidad de los casos y la tasa de positividad. Con base a estas variables se definieron los paquetes de medidas impuestos por las autoridades regionales, ya de manera asimétrica en cada territorio, tanto en la desescalada tras la primavera de 2020, como en las sucesivas oleadas de la pandemia, las últimas ya gestionadas fuera del paraguas del estado de alarma. Estas medidas han incluido, entre otras restricciones, el toque de queda, los confinamientos perimetrales, la obligación del uso de mascarilla, el cierre de establecimientos, la fijación de horarios y aforos, y la limitación al derecho de reunión. Desde la supresión del estado de alarma en mayo de 2021, las decisiones sobre la adopción de restricciones dentro de este conjunto de medidas han estado en manos de la gestión autonómica. Desde entonces su implantación ha sido muy desigual, incluso ante situaciones epidemiológicas y de gravedad muy similares, hecho que fue agravado por la participación de los tribunales de justicia que favoreció la disparidad entre CC. AA. en la respuesta a la crisis sanitaria (Urbanos y Meneu 2021).

Otra medida relevante de política sanitaria para hacer frente a la pandemia fue la estrategia de *test, rastreo y aislamiento* (TRA). La estrategia TRA tuvo un particular protagonismo con anterioridad a la disponibilidad de vacunas y con posterioridad a la escasez inicial de pruebas de diagnóstico. Dicha estrategia consistió en la realización de pruebas (PCR en los primeros meses, PCR o antígenos más adelante) a personas de alto riesgo (personas con síntomas, contactos estrechos, trabajadores sanitarios, personas que vivían en residencias o en áreas geográficas con alta incidencia, etc.) para identificar y aislar casos. A continuación, se procedía al rastreo de sus contactos estrechos para indicarles las medidas que estos debían tomar, que dependiendo de la situación epidemiológica y sanitaria podían incluir la realización de pruebas diagnósticas y/o el aislamiento. Pese a la debilidad de las estructuras de salud pública y del sistema de Radar-Covid implantado en España y que las capacidades de rastreo fueron muy dispares entre los diferentes territorios del SNS (Hernández y Segura 2020), se estimó que a finales del año 2020 la estrategia

TRA era altamente efectiva y capaz de ahorrar al sistema sanitario 7 euros por cada euro invertido en su realización (González López-Valcárcel y Vallejo 2021).

La campaña de vacunación fue la siguiente gran protagonista para hacer frente a la pandemia de la covid-19, alcanzando a principios de 2022 una cobertura por encima del 90% en personas mayores de cinco años con al menos una dosis y del 88% con pauta completa (Ministerio de Sanidad 2022d). Las primeras dosis disponibles en España comenzaron a inocularse a finales de diciembre de 2020. En esta primera etapa de la estrategia de vacunación los grupos prioritarios fueron los residentes y el personal de los centros de mayores y grandes dependientes, seguidos por el personal sanitario y sociosanitario y los grandes dependientes no institucionalizados. A partir de febrero de 2021, cuando comenzaron a hacerse disponibles un mayor número de dosis, se inició la segunda etapa que establecía la prioridad por grupos de edad, comenzando por los mayores de 80 años, y añadiendo progresivamente otros grupos de edad, hasta alcanzar a los mayores de 50 años. En esta etapa también se priorizó a las personas con condiciones de muy alto riesgo y a trabajadores con una función social esencial. En junio de 2021 comenzó la tercera etapa de vacunación dirigida al resto de grupos etarios, es decir, adultos menores de 50 años, incluyendo posteriormente a niños de cinco a doce años. A esta campaña de vacunación inicial le han seguido las posteriores campañas de inoculación de dosis de refuerzo, y se ha extendido el uso del *certificado Covid Digital*, que indica si una persona ha sido vacunada contra la covid-19, se ha recuperado de la enfermedad o tiene una prueba negativa en las últimas 48/72 horas. Este documento, que surgió para facilitar la movilidad entre Estados miembros de la Unión Europea, fue además utilizado en algunas CC. AA. para permitir la entrada a determinados establecimientos, instalaciones o actividades de sectores sometidos a restricciones de aforo u horario.

En el esquema 5.1 se muestra un cronograma orientativo de la implementación de las medidas que hemos resumido.

ESQUEMA 5.1: Cronograma orientativo de la implantación de medidas de política sanitaria

Fuente: Elaboración propia.

5.1.2. La mesogestión y la gestión clínica de la pandemia: una aproximación mediante entrevistas en profundidad

Más allá de las directrices y acciones emprendidas desde las administraciones centrales y regionales en materia de política sanitaria, en todos los centros sanitarios del SNS se implantaron cambios drásticos tanto desde el punto de vista de la mesogestión de los centros, como de la microgestión o gestión clínica de los servicios sanitarios.

Para conocer de primera mano cuáles fueron y cómo se desarrollaron los grandes cambios que se implantaron en la gestión de los centros asistenciales españoles como consecuencia de la covid-19 hemos realizado una serie de entrevistas en profundidad a personas que tuvieron un protagonismo relevante, aportando soluciones e implantando cambios en la gestión de centros y servicios durante la pandemia. En este estudio se incluyeron diferentes perfiles, tanto de gerencia y dirección como profesionales asistenciales de diversos servicios hospitalarios (medicina interna, medicina intensiva, neumología y enfermería) y profesionales de atención primaria. En el apéndice A.I. se presentan los nombres, puestos

y centros de las personas entrevistadas. Las entrevistas tuvieron una duración media de 45 minutos y fueron grabadas para su posterior análisis y resumen. Para su desarrollo se siguió un guion semiestructurado en torno a cuatro cuestiones:

- ¿Cuáles considera que han sido los cambios en la gestión sanitaria más relevantes que se han implantado en su centro/servicio como respuesta a la pandemia de la covid-19?
- ¿Quiénes han sido los impulsores de dichos cambios y cuáles han sido las principales barreras y los principales facilitadores para su implantación?
- ¿Qué cambios en la gestión sanitaria que surgieron a raíz de la pandemia de la covid-19 considera que han sido positivos y deben permanecer en su centro/servicio?
- ¿Qué otros cambios en la gestión sanitaria la experiencia de la pandemia ha hecho patente que eran necesarios, pero aún no se han implantado?

A continuación, en este apartado resumimos los aspectos más relevantes sobre los cambios en la gestión sanitaria identificados en estas entrevistas, comenzando por los cambios implantados en hospitales, para continuar con los cambios realizados en atención primaria. En el apartado 5.2 de este capítulo, ofrecemos un resumen y discusión, informada también a través de estas entrevistas, de la permanencia o no de dichos cambios en la gestión sanitaria acontecidos para hacer frente a la covid-19, así como de los cambios que no han tenido lugar pero que la pandemia ha resaltado aún más su necesidad.

La gestión sanitaria de la covid-19 en los centros hospitalarios

Posiblemente uno de los principales cambios en la gestión inicial de la pandemia en los centros hospitalarios y el más recurrentemente enfatizado en las entrevistas fue el incremento en la intensidad de la colaboración entre diversos perfiles profesionales. Cada centro hospitalario inició la gestión de la pandemia con la creación de comités de crisis multidisciplinares que incluían directivos de la gestión, responsables asistenciales y personal responsable de otros servicios claves como informática, logística, recursos humanos (RR. HH.),

microbiología, etc. Este trabajo en equipo multidisciplinar no solo fue esencial para la gestión diaria de la pandemia, sino que además permitió a los profesionales «conocer las inquietudes y necesidades de otros profesionales con los que nunca había mantenido contacto», teniendo como resultado que «la pandemia acortase la separación entre la gestión y la clínica». Todas las personas entrevistadas en este estudio han resaltado la labor tanto de los profesionales asistenciales como de los equipos de dirección y gestión de los centros hospitalarios, señalando que «la dirección de gestión, la dirección económica y la dirección de RR. HH. han sido tan críticos para gestionar la pandemia como las direcciones asistenciales». Se ha reconocido además el gran esfuerzo organizativo de mucho «personal oculto», en especial de los servicios de ingeniería, informática, microbiología, preventiva, y de logística y aprovisionamiento de los hospitales.

La cooperación entre los diversos servicios asistenciales fue también mucho mayor a la habitual. La gestión de la pandemia hizo necesaria una mayor coordinación y comunicación entre varios servicios, como urgencias, neumología, medicina interna, medicina intensiva, anestesia/reanimación, farmacia, microbiología clínica y medicina preventiva. En los momentos iniciales de la pandemia, los servicios no directamente implicados con la asistencia a pacientes covid-19 se pusieron a disposición de los servicios que lo requerían, formando rápidamente a sus profesionales para servir de apoyo. Se generó una dinámica de colaboración y de sustitución y complementación de roles que estuvo por encima de la lucha por los intereses particulares que en otros momentos caracteriza la relación entre determinados servicios, de forma que «servicios que hasta ese momento competían tuvieron que trabajar unidos».

Desde el punto de vista de la mesogestión de los centros, un elemento importante que caracterizó la gestión de la pandemia fue la mayor autonomía y descentralización de la gestión, que permitió una «toma de decisiones rápida sobre el terreno» y que «el poder de decisión estuviera allí donde pasaban las cosas». El paraguas del estado de alarma confirió a los centros una mayor capacidad de gestión, suspendiendo la necesidad de comprar materiales a través de la Ley de Contratos del Sector Público, lo que aportó mucha más rapidez. Al mismo tiempo, se flexibilizó la gestión de recursos humanos, permitiendo la contratación de personal no titulado

para dar soporte a puestos de trabajo que exigen titulación (por ejemplo, estudiantes de medicina y enfermería), la vuelta al trabajo de personal jubilado y la contratación de personal por encima de los límites de la ley de presupuestos. De esta forma, se impusieron nuevas normativas de gestión de personal y contratación que flexibilizaron y eliminaron las trabas burocráticas permitiendo que «se pudieran hacer procedimientos de contratación mucho más ágiles, que dieran respuesta, y someterlos luego a una evaluación posterior». Sobre este respecto, el que los centros dispusieran de órganos de gobierno propio con facultades para tomar decisiones críticas en momentos clave dotó de seguridad jurídica a los gestores en un contexto donde se debían tomar medidas difíciles de manera acelerada.

Este escenario requirió además de liderazgos fuertes en la toma de decisión, que en unos centros derivó, sobre todo al comienzo de la pandemia, en una organización mucho más vertical que la organización habitual, mientras que en otros centros se ha recalcado el carácter consultivo y deliberativo de los equipos de dirección. En ambos casos, se ha enfatizado que, tanto cuando las directrices eran tomadas por la dirección, su implantación descansaba en un gran empoderamiento y buena disposición del personal de los servicios asistenciales; mientras que cuando los impulsores de los cambios eran los propios profesionales clínicos, las direcciones de los centros fueron grandes facilitadoras para su realización. Esta situación generó una «combinación mágica» donde la gestión de los centros tenía la autonomía y la flexibilidad para realizar los cambios que eran requeridos, y los profesionales tenían el soporte de las direcciones y el compromiso necesario para tomar el mando y aportar soluciones. En cuanto a los liderazgos clínicos, se ha destacado cómo en los equipos covid, el personal con mayor autoridad clínica y prestigio estuvo al frente de las decisiones, «asumiendo un liderazgo que superó los conflictos de los liderazgos estructurales» y que ha supuesto «descubrimientos de grandes liderazgos de personal intermedio que se puso al frente».

Muchas de las personas entrevistadas estuvieron de acuerdo en apuntar que la «sensación de alta gravedad» y una «necesidad perentoria sin precedentes» fueron los motores de estos cambios en la forma de trabajar, que «situaron al paciente en el centro»,

de forma que ningún servicio o unidad antepuso sus intereses particulares al objetivo de hacer frente a la covid-19. Se ha destacado también cómo con la pandemia se recuperó el *profesionalismo*, debido a que la crisis «devolvió el propósito, la autonomía y el reconocimiento a la profesión sanitaria».

En este ambiente de cooperación y liderazgo descentralizado se tomaron de forma acelerada una serie de decisiones que condujeron a una reorganización asistencial de los centros. Estas medidas fueron, en su amplia mayoría, comunes en todos los centros hospitalarios del país. En cada hospital se establecieron nuevos circuitos asistenciales y se crearon zonas aisladas convertidas en unidades covid que iban adaptándose de acuerdo con las necesidades, de forma que, por ejemplo, bloques quirúrgicos o camas de cuidados intermedios eran convertidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) para atender la demanda generada por los pacientes covid-19. Se establecieron las logísticas necesarias y los planes de contingencia para ampliar el número de camas dentro y fuera de los recintos hospitalarios, creando redes integradas de los hospitales que abarcaban una zona geográfica, tanto públicos como privados, de forma que se unificaban los criterios de ingreso y tratamiento y se distribuían las cargas entre hospitales. La colaboración público-privada fue determinante para no aplazar la demanda de pacientes no covid de mayor gravedad. Se emplearon además pabellones deportivos y se ocuparon hoteles tanto para profesionales como para pacientes. Las jornadas de trabajo del personal también se adaptaron, duplicándose o triplicándose en algunos casos, y se ejerció una mayor plasticidad en los roles clínicos a través de la formación exprés del personal tanto de medicina como de enfermería. Los centros cuya labor principal no fue la atención de pacientes covid-19 también fueron reorganizados para dar mayor soporte y cubrir la demanda de pacientes no covid-19 de zonas geográficas mucho más amplias de las habituales, y su personal tuvo que actualizarse para tratar a pacientes en ocasiones muy diferentes a los de sus especialidades (por ejemplo, pediatras que se hicieron cargo del manejo de pacientes adultos). Se potenciaron los medios de prevención, ampliando las áreas clínicas de los laboratorios que comenzaron a trabajar las 24 horas para la realización de diagnósticos precoces y, tras la escasez inicial, se implantó el uso

de los equipos de protección individual (EPI) en todos los profesionales para evitar los contagios. Los nuevos recursos que se pusieron a disposición permitieron además la adquisición y modernización de equipamientos médicos para hacer frente a la demanda de pacientes, tales como respiradores, monitores, desfibriladores, etc. En los momentos iniciales, hubo también algunos ejemplos de colaboración directa con la industria con la que se trabajó de forma ágil y fluida para el desarrollo de soluciones necesarias, como la construcción de respiradores o sistemas de inteligencia artificial para la lectura de placas de tórax.

En algunos casos, la pandemia ha funcionado además como un catalizador para la implantación o la ampliación de medidas que estaban en marcha pero que «se habían atascado», de forma que se aceleraron cambios que se estaban introduciendo más tímidamente. Un ejemplo es el servicio de respuesta rápida de vigilancia que detecta precozmente a pacientes ingresados en planta que sufren un deterioro clínico. El sistema tiene como objetivo aplicar una respuesta rápida y efectiva y determinar el mejor lugar terapéutico para el paciente (cuidados intensivos, cuidados intermedios, o en planta con monitorización). Este sistema inició su implantación en 2015 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe en la Comunitat Valenciana, pero ha sido a raíz de la pandemia cuando se ha ampliado y dotado de un *software* que permite la monitorización remota y emite alarmas automatizadas a los controles de enfermería y de la UCI. De esta forma, el sistema facilita la estratificación de los pacientes de acuerdo con su riesgo, algo «muy importante en una situación de gran afluencia de pacientes de muy alto riesgo», por lo que la crisis de covid-19 potenció su aplicación.

Por otro lado, la situación generada especialmente al comienzo de la pandemia puso de manifiesto la escasa coordinación entre los servicios de salud y los centros sociosanitarios en todas las CC. AA., servicios que en muchos casos dependían de consejerías distintas. En algunas regiones y zonas de salud se tomaron medidas para mejorar esta coordinación, como fue la creación de la unidad de coordinación y apoyo asistencial a residencias sociosanitarias integrada en el servicio de hospitalización a domicilio del área sanitaria de A Coruña y Cee. Su objetivo fue desarrollar

y promover circuitos de comunicación y asistenciales más fluidos entre el nivel sanitario y el social, dando cobertura a más de 4000 usuarios repartidos en 68 centros sanitarios. Al comienzo de la pandemia, con anterioridad a la creación de dicha unidad, no existía ni un listado ni un mapa de la ubicación de las residencias ni una vía de comunicación abierta entre los profesionales que desempeñan su labor en ellas y los profesionales de los servicios hospitalarios. Los primeros pasos se iniciaron con la creación de un buzón de correo que permitió a los profesionales de las residencias contactar con el personal de los hospitales de referencia y la creación de una base de datos para identificar a los usuarios de los centros. Con el avance en el desarrollo de circuitos informáticos, esta base de datos ha permitido el registro de los ingresos, altas, casos covid-19, etc. de los usuarios de dichos centros. El equipo de esta unidad de coordinación cuenta además con la colaboración de un equipo interdisciplinar que incluye internistas, farmacéuticos, trabajadores sociales y psiquiatras del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Este equipo da soporte a los profesionales de las residencias, tanto a través de consultas telemáticas como acudiendo a dichos centros residenciales, siguiendo una estructura de «hospital líquido». Este apoyo asistencial se complementa además con el desarrollo de diversos protocolos de actuación que incluyeron la primera guía clínica y asistencial que se desarrolló para pacientes covid-19 en centros sociosanitarios, así como planes de formación para los profesionales de las residencias.

Otro de los grandes impulsos que dio la pandemia, y que fue recalcado en todas las entrevistas de este estudio, fue la potenciación de los recursos ofrecidos por la telemedicina. Con la pandemia se produjo una extensión inmediata y amplia de las teleconsultas y se abrió la posibilidad del teletrabajo, de forma que no solo se permitió que se pudiera mantener la actividad asistencial en los momentos más críticos de la pandemia, sino que además flexibilizó la labor de los profesionales y se facilitó el acceso a sectores de población de difícil alcance. La utilización de medios telemáticos ha sido también entendida como un medio para «anular o reducir las actividades de bajo nivel que anteriormente obligaban al paciente a trasladarse» (por ejemplo, para recibir el resultado de una prueba rutinaria) o para facilitar la hospitalización

domiciliaria y la telemonitorización. Por otro lado, el uso de la telemedicina ha incrementado la posibilidad de realizar otro tipo de actividades que incluso pueden mejorar la atención presencial, como es la asistencia simultánea de pacientes en distintos puntos de atención. Ejemplos de esto último serían las consultas realizadas por pacientes que son atendidos presencialmente por sus médicos de atención primaria y que simultáneamente tienen una consulta telemática con el especialista de referencia del hospital o, como explicábamos anteriormente, las consultas relacionadas con residentes de centros sociosanitarios que se resuelven a través de la comunicación entre el personal de las residencias a cargo de los pacientes y los profesionales de los servicios hospitalarios de referencia. Sin embargo, en varias entrevistas se ha resaltado la necesidad de formación y recursos para la utilización adecuada de estos medios y la superioridad de la atención presencial en determinados contextos, particularmente en primeras visitas y en la valoración de casos complejos.

Muy relacionado con el concepto genérico de la telemedicina es el avance sin precedentes que ha vivido la *digitalización* de los centros sanitarios. El acceso y el manejo de información a tiempo real a raíz de la pandemia han permitido una toma de decisión más rápida e informada. Se fortalecieron los sistemas de *business intelligence* y se crearon cuadros de mandos operativos con información sintética y valiosa, a la vez que se empleaban modelos predictivos y se operaba con una gestión basada en la anticipación y de acuerdo con indicadores que marcaban, en cuestión de horas, las decisiones sobre si se debían montar o desmontar plantas, trasladar pacientes, liberar unidades, etc. El desarrollo informático trascendió las paredes de los hospitales de forma que se facilitó el poder compartir datos tanto dentro del centro como con otros centros, y se desarrollaron sistemas para el manejo de información muy complejos como los requeridos para el programa de vacunación, las citas, la coordinación con centros sociosanitarios, etcétera.

El siguiente mosaico de palabras (esquema 5.2) ilustra gráficamente la relevancia de los conceptos que más se repitieron en las entrevistas realizadas en este estudio en cuanto a la gestión de los centros hospitalarios durante la pandemia de la covid-19.

ESQUEMA 5.2: Conceptos clave de la gestión de la pandemia de la covid-19 en los centros hospitalarios



Fuente: Elaboración propia.

Gestión sanitaria de la covid-19 en atención primaria

En el transcurso de las entrevistas realizadas se ha recalcado en varias ocasiones que la explosión de la pandemia de covid-19 llegó en un momento en el que la atención primaria (AP) en España estaba muy debilitada. El marco de gestión de la atención sanitaria en los centros de salud se caracteriza además por una marcada rigidez y la falta de un marco legislativo y de gestión que confiriera a los profesionales la necesaria autonomía para emprender transformaciones y tomar decisiones organizativas de amplio calado. Se ha señalado que el escaso reconocimiento para ejercer liderazgos dentro de la AP ha influido también en la falta de capacidad para la autogestión. Todo esto dio lugar a que las principales directrices vinieran del único ámbito con competencia para tomar decisiones, las consejerías de salud, que en ocasiones no aportaban soluciones adaptadas a los contextos específicos donde se implantaban. Otro aspecto que se ha resaltado es que la plasticidad que se ejerció en los centros hospitalarios era mucho más limitada en AP, debido a que existen muchos menos perfiles profesionales, y que la falta de recursos y la alta demanda hizo que al aumentar las tareas no modificables solo se pudieran realizar las actividades que la urgencia pandémica imponía. En resumen, ante la llegada de la covid-19, «primaria no estaba preparada, ni le dieron los mimbres».

Sin embargo, dentro de este contexto coyuntural de la AP en España, se ha destacado que fueron muchos los centros de salud que llevaron hasta el extremo el escaso margen para implantar cambios en la gestión sanitaria y muchos profesionales y sociedades científicas emprendieron una labor muy relevante para hacer frente a la pandemia. En relación con las sociedades científicas, un ejemplo resaltado en las entrevistas ha sido el papel de la CAMFIC (Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària), que ha estado detrás no solo del desarrollo de guías y protocolos de actuación, sino también de actividades como la formación de profesionales y actividades de investigación tales como los primeros estudios de seroprevalencia (Montenegro *et al.* 2021).

Dentro de los cambios principales en la gestión sanitaria que se vivieron en todos los centros de salud destaca el drástico vuelco en la gestión de las agendas de los profesionales de AP. Con la explosión de la pandemia, las agendas en AP se cerraron y reorganizaron, lo que supuso una modificación brusca y completa de la oferta sanitaria de la AP. Esta acción radical mostró uno de los «paradigmas de la pandemia: cualquier cambio es posible si el impulso es lo suficientemente intenso». Más allá de este cambio drástico en la forma de trabajar de los profesionales, la pandemia requirió que en AP se desarrollara también una reorganización asistencial profunda, de forma que se sectorizaron los centros de salud para ser capaces de ofrecer un espacio para el aislamiento de pacientes covid o sospechosos y en algunos centros se incorporó nueva tecnología que permitía, por ejemplo, estadificar el grado de gravedad de pacientes a través de ecógrafos pulmonares que eran empleados por los médicos de AP para identificar posibles neumonías bilaterales que debían ser tratadas en los hospitales. Se abrieron también nuevos módulos de actividad extra que añadían un cierto nivel de flexibilidad y ofrecían tiempo estructurado a los profesionales para aumentar sus tareas destinadas al manejo de pacientes covid. Se incorporaron refuerzos en diferentes categorías, principalmente rastreadores y documentalistas, que permitían repartir el trabajo de forma que se ubicasen nuevas tareas en las personas que mejor podían realizarlas. Pese a estos refuerzos, también se ha señalado la excesiva carga burocrática que recayó sobre los clínicos y la enorme carga sobre las enfermeras en la realización de pruebas

de diagnóstico y en la campaña de vacunación, cuando se podrían haber asignado algunas de estas tareas a perfiles menos cualificados.

Otra tarea en la que AP tuvo especial protagonismo, especialmente cuando las estructuras de salud pública se vieron desbordadas, fue en el seguimiento y rastreo de los casos de covid-19. Este abordaje atomizado que permite la trazabilidad de casos desde la cercanía que ofrece la AP se consideró que era la forma natural para llevar a cabo estas tareas, ya que se deben realizar «desde donde se conoce a los pacientes». Sin embargo, esta función ha sido muy desigual entre CC. AA., como también lo ha sido el papel de AP en la gestión de la pandemia en las residencias de mayores y grandes dependientes. Sobre estas últimas, mientras que algunos centros tuvieron un mayor papel, en otros destacó la falta de coordinación y la escasa atención que desde AP se ofreció a las personas institucionalizadas. En las entrevistas se resaltó la falta de medios y de tiempo como las principales causas de dicha descoordinación y desatención, pero también la rigidez del sistema y las pocas facilidades e incentivos que desde los entornos de gestión se ofrecen a los profesionales para la adecuada prestación de servicios a los residentes de centros sociosanitarios.

La ampliación de las consultas a través de los medios ofrecidos por la telemedicina ha sido posiblemente aún mayor en AP que en los centros hospitalarios. La atención telefónica ha aumentado considerablemente y se ha normalizado, de forma que mientras que la atención presencial cayó durante la pandemia en un 40% en los centros de salud, la actividad total en AP incluyendo las visitas no presenciales aumentó. Se ha señalado que «la telemedicina ha venido para quedarse», pero que no sustituye a la atención presencial y «capta a un nuevo público», cambiando también los motivos por los que se realizan consultas, y llegando en ocasiones a «banalizar los motivos de las consultas hasta posiciones que hasta ahora no conocíamos». Por ello, aunque la accesibilidad telefónica puede ser clave, por ejemplo, para el seguimiento de pacientes que deben permanecer en su domicilio, se debe reconocer que es una nueva ventana de comunicación que debe ser dotada de recursos y para la que los profesionales también requieren formación. Relacionado con este último punto, otro recurso que ha aportado la telemedicina ha sido en la formación *online* de los propios

profesionales, que se ha señalado como un recurso valioso y que debe prevalecer salvo en las circunstancias en las que la formación presencial ofrezca un verdadero valor añadido.

La *digitalización* también ha jugado un papel en la AP, principalmente como medio para reducir la carga burocrática o la carga de las visitas de escaso valor, por ejemplo, a través de la renovación automática de recetas. Aun así, como señalábamos anteriormente, los clínicos han soportado una carga muy alta en la gestión de problemas burocráticos y documentales, como son la gestión de las bajas y la demanda de justificantes.

En el esquema 5.3 se muestra un mosaico con los conceptos relevantes que más se repitieron en las entrevistas en cuanto a la gestión en atención primaria.

En el siguiente apartado se resumen las principales ideas obtenidas de las entrevistas realizadas en las que se abordan las cuestiones sobre la permanencia o no en los cambios en la gestión sanitaria que la pandemia impuso, así como sobre los cambios que no han ocurrido pero cuya necesidad puso aún más de manifiesto la pandemia.

5.2. Cambios necesarios en la gestión sanitaria: organización, incentivos y financiación

En el apartado anterior resumíamos los cambios en la gestión sanitaria más relevantes que se habían implantado para dar respuesta a la pandemia de la covid-19, contados en primera persona a través de unas entrevistas en profundidad realizadas a profesionales clínicos y de la gestión que tuvieron un papel activo en la implantación de dichos cambios. En estas entrevistas de manera recurrente se enfatizó que la necesidad de una gran parte de estos cambios era patente ya con anterioridad a la crisis sanitaria ocasionada por la covid-19, pero que debido a las resistencias al cambio y las inercias de trabajo que afectan a la gestión sanitaria en nuestro país, estos cambios no se habían producido. La pandemia generó un revulsivo y, tras el *shock* inicial, brindó una oportunidad que podía ser aprovechada, y que ha sido resumida en estas entrevistas como «el momento de comenzar reformas, de aprender qué era

ESQUEMA 5.3: Conceptos clave de la gestión de la pandemia de la covid-19 en atención primaria

Escasa autogestión
Falta de recursos
 Poca plasticidad
Alta demanda
 Cercanía Tecnología
 Nuevos roles
 Formación
Burocracia
 Precariedad
Rigidez
 Pruebas diagnósticas
 Vacunación
 Escaso reconocimiento
Seguimiento de casos

Fuente: Elaboración propia.

lo que estaba funcionando y lo que no, y de tomar decisiones por las que muchos ya llevábamos abogando desde hace años».

Con el fin de captar la visión de los profesionales involucrados en la gestión de la pandemia sobre hasta qué punto se ha aprovechado esta oportunidad, en las entrevistas realizadas recogimos sus impresiones sobre cuáles de los cambios implantados para hacer frente a la covid-19 han sido positivos y «han venido para quedarse», cuáles de estos cambios se han desvanecido con el tiempo, y qué otros cambios, que la pandemia ha puesto aún más de manifiesto como necesarios, continúan sin materializarse. En este apartado resumimos estas impresiones, comenzando primero por los cambios que ocurrieron y señalando los que permanecen y los que se desvanecen, y continuando con el resumen de los cambios que aún no se han instaurado pero que a juicio de los profesionales deberían producirse.

5.2.1. Los cambios en la gestión sanitaria que permanecen y los que se desvanecen

Existe un amplio consenso acerca de la permanencia de uno de los principales cambios que trajo consigo la pandemia: el ampliado papel de la telemedicina en la atención sanitaria, así como

en la formación *online* de profesionales. Pese a ello, se ha señalado en varias entrevistas la necesidad de que esta «nueva ventana de comunicación» venga acompañada de recursos y de formación para su uso adecuado, y la necesidad de mantener la atención presencial siempre que ofrezca un valor añadido para el paciente.

A este cambio que perdura se unen también otras soluciones digitales ofrecidas por el tratamiento de la información, como son los cuadros de mando y las facilidades para compartir datos. Este fortalecimiento de la gestión basada en la información facilita ahora, entre otras cosas, una mejor gestión de las listas de espera, como por ejemplo a través de una programación quirúrgica mucho más afinada. Otro ejemplo del uso de las tecnologías de la información son las experiencias con los sistemas de vigilancia y monitorización en planta que fueron potenciadas por la covid-19, como el servicio de respuesta rápida implantado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Estos sistemas han permanecido y continúan su expansión debida, en parte, a que su papel en la pandemia resaltó aún más su valor.

La experiencia de la pandemia con respecto al trabajo en equipos multidisciplinares también se ha considerado un elemento fundamental, y en determinadas circunstancias este tipo de equipos que se crearon para dar respuesta a la crisis sanitaria se han convertido en equipos estables para el manejo de pacientes concretos. Este ha sido el caso de la unidad de coordinación y apoyo asistencial a residencias sociosanitarias del área sanitaria de A Coruña y Cee. Esta unidad mantiene equipos interdisciplinares para dar apoyo asistencial a los residentes y de formación a los profesionales de las residencias sociosanitarias con las que, con anterioridad a la pandemia, no mantenía ninguna vía de comunicación. Los profesionales han resaltado que en estos casos la apertura de nuevos canales de comunicación han sido claves, aunque en algunas entrevistas también se ha recalcado la dificultad de comunicación que persiste entre los diversos compartimentos estancos que conforman la atención sanitaria, y cómo en ocasiones es «mucho más fácil que un paciente se comunique con un médico, que un médico se comunique con otro médico que trata a un mismo paciente». Por tanto, pese a que la pandemia abrió nuevos canales y generó experiencias positivas que han perdurado, aún se

echan en falta sistemas más estables para fijar vías de comunicación entre los profesionales sanitarios.

Otro campo de cooperación que se incrementó con la pandemia fue facilitado a través de la integración y el trabajo en red de centros públicos y privados, redes que se han mantenido vigentes y que han prestado su apoyo, particularmente, en los picos de las diversas oleadas de la pandemia que sucedieron a la primera ola de marzo de 2020. Otras áreas que mantienen la actividad incrementada que se generó a raíz de la pandemia son los servicios de microbiología, medicina preventiva y salud pública e informática, áreas que tras el paso de las primeras olas de la pandemia no han cesado en su actividad intensificada. Por último, se ha señalado que la mejora en tecnología y en equipamiento médico que se hizo disponible para hacer frente a la pandemia ofreció recursos adicionales que han permanecido en los centros a los que fueron destinados.

Sin embargo, se ha constatado que una parte relevante de los cambios en la gestión sanitaria que generó la crisis de covid-19 han ido desvaneciéndose con el tiempo, aun cuando se consideraban positivos para la gestión sanitaria. Entre ellos se ha resalta-do la vuelta a las trabas burocráticas y la reducción de personal, debido a que en la amplia mayoría de los casos los incrementos en la plantilla no se hicieron a través de fórmulas que facilitarían un aumento estructural. La flexibilidad en la gestión y la reducción de la burocracia fueron también transitorias, ya que de nuevo no se establecieron cambios estructurales que facilitasen la autonomía de gestión fuera de los contextos de la crisis sanitaria y del amparo del estado de alarma.

A nivel más individual, el profesionalismo que se vio acrecentado durante las fases más tempranas de la pandemia, favorecido en gran parte por el hecho de que los profesionales trabajaban «con un propósito claro, con amplia autonomía y con un alto reconocimiento social e institucional», se ha visto diluido con el tiempo y el paso de las sucesivas oleadas de la pandemia. La gran disposición que mostraron los profesionales en la gestión inicial de la pandemia ha dado paso a un marcado agotamiento, y las relaciones de colaboración entre los diversos servicios clínicos se ha visto afectada por la carga desigual que han sufrido las diferentes

especialidades. Se ha señalado que mientras que en un principio los profesionales estaban muy alineados y cumplían difíciles directrices que se imponían o incluso las lideraban, la dilatación de la pandemia en el tiempo ha generado un cansancio muy acusado, caracterizado además por el hecho que mientras determinadas especialidades se veían desbordadas, otras especialidades tenían menos carga de la habitual. En estas situaciones, y tras haber sometido el sistema a un nivel de estrés tan elevado, puede ser esperable una época donde «se acrecienten los conflictos y las confrontaciones». Por ello, se pone una vez más de manifiesto la necesidad de «cuidar a los profesionales para fortalecer la resiliencia de los trabajadores» y que su labor se vea adecuadamente reconocida por la organización y la sociedad.

En términos generales, en varias entrevistas se ha trasladado la idea de que los centros sanitarios, en lugar de encaminarse a construir una nueva normalidad que identificase los elementos de mejora y se centrara en hacer permanente las reformas necesarias, se «impuso como prioridad de la gestión y se dirigieron todos los esfuerzos a volver a la antigua normalidad». De esta forma, en muchos aspectos se ha hecho una carrera progresiva para volver a la situación anterior que caracterizaba la gestión sanitaria previa a la pandemia. Esto se debe, por una parte, a que «los marcos normativos son tan rígidos que no permiten que los cambios que se introdujeron se convirtieran en estructurales», y, por otro lado, al hecho de que la antigua normalidad ofrecía también un «marco confortable» al que los profesionales estaban acostumbrados.

5.2.2. Los cambios necesarios en la gestión sanitaria

Con esto, y pese a que la pandemia ofreció «una prueba de concepto de que cuando hay autonomía, hay flexibilidad y se recupera el profesionalismo, el sistema sanitario es esplendoroso», muchas de las personas entrevistadas coincidieron en señalar que se había desaprovechado, al menos de momento, la oportunidad de hacer que las herramientas que confieren estas virtudes se implantaran de manera estructural. Por otro lado, la crisis sanitaria también puso de manifiesto las principales carencias del SNS en aspectos que ni fueron abordados durante la pandemia ni han sido hasta la fecha objeto de reforma.

A continuación, basándonos en la experiencia de las personas entrevistadas, concretamos los principales cambios en la gestión sanitaria en España que se han vivido como necesarios por parte de los profesionales clínicos y gestores de centros y servicios sanitarios. Es preciso señalar que, aunque la necesidad de la amplia mayoría de estos cambios se ha magnificado en contextos como el acontecido por la pandemia de la covid-19, la vigencia y la relevancia de los cambios que a continuación describimos van más allá de posibles crisis sanitarias y sus secuelas.

Comenzando por las reformas de fondo, en varias entrevistas se ha señalado la necesidad de cambiar el marco de la gestión sanitaria en España, insistiendo en que se debe pasar de la gestión actual —administrativa y burocrática— a una gestión moderna que, teniendo en cuenta las especificidades de la sanidad, emplee herramientas de la gestión de servicios y la gestión empresarial, y que se enfoque a ofrecer resultados. Dicha propuesta requiere de un cambio conceptual en la gestión pública, permitiendo que esta se nutra de una serie de instrumentos, como son los consejos de administración y la dotación de personalidad jurídica a los centros sanitarios, que les confiera autonomía a la vez que se les exija transparencia y rendición de cuentas. Esta autonomía facilitaría dar «respuestas más ágiles y eficaces, basándose en las necesidades específicas de cada centro», tal y como evidenció la gestión de la pandemia.

Otras reformas de amplio calado que se han resaltado de manera recurrente están relacionadas con la necesidad de incrementar la financiación destinada a sanidad y mejorar las políticas de RR. HH. Se ha señalado cómo el déficit estructural de personal, que afecta tanto a profesiones médicas como de enfermería, fue en gran parte el responsable de las peores respuestas que se dieron a la pandemia, así como la escasez de estructuras y espacios determinaron que se pudieran habilitar o no espacios y circuitos seguros. La falta de un *stock* de seguridad marcó también los acontecimientos que se vivieron en las primeras etapas de la crisis sanitaria. Por ello, se ha señalado que el apropiado dimensionamiento de las plantillas de profesionales y de los recursos necesarios será crucial para el SNS, especialmente en el período pospandemia. La etapa pospandémica se considera un período crítico en el que se espera que convivan tanto las necesidades de prevención, diagnóstico

y tratamiento derivadas de la covid-19 que seguirán presentes, las necesidades derivadas de las secuelas físicas, mentales y emocionales de individuos y profesionales debidas a la covid-19 y las necesidades derivadas de los retrasos en la asistencia de pacientes no covid-19. En este contexto, se ha manifestado también que el componente social y la atención a los determinantes sociales toma una especial relevancia y debe estar adecuadamente dimensionado en términos de recursos y políticas específicos.

En cuanto a políticas concretas de RR. HH., más allá de los incrementos en plantilla, se ha abogado por mantener el grado de flexibilidad que favoreció la pandemia y bajo el cual se confirió a los centros la autonomía necesaria para establecer sus propias relaciones laborales. Algunas de las personas entrevistadas han incluso abogado por que la profesión sanitaria se aleje del régimen funcionarial, de forma que se puedan *establecer medidas menos burocráticas y más efectivas para atraer, retener y motivar al personal sanitario*. Este aspecto se ha recalcado aún con mayor énfasis cuando se hace referencia al régimen laboral de las profesiones en AP, basado en unas condiciones de trabajo excesivamente *funcionarizadas* y con una carga burocrática desmedida.

Esta carga burocrática es, además, una de las principales razones por las que se ha abogado por una reforma en profundidad de la AP, que permita mayor autogestión y que sea capaz de abordar el problema actual de la alta demanda en agendas de consultas con escaso valor en salud que recaen sobre el personal sanitario. Como ejemplo se cifran en «un 20-30% el porcentaje de consultas a los médicos de familia relacionadas con bajas laborales». Por tanto, para aportar valor a los actos clínicos realizados en AP, la gestión de problemas burocráticos y documentales debería ser abordada por roles específicos no sanitarios. Para ello se sugiere que la excesiva demanda de poco valor se aborde en dos líneas: «la primera cultural o en origen, reduciendo la demanda de justificantes, y la segunda, en los propios centros, realizándolas a través de unidades documentales». Estos cambios requieren la creación de nuevos roles, como personal documental o asistentes clínicos, roles que deberían proporcionar un alto grado de polivalencia para que puedan abordar las diferentes funciones que son necesarias en los centros de salud. De esta forma se busca que los equipos

de AP puedan enfocarse a las tareas que la alta demanda actual no les permite realizar y que terminan trasladándose a otros niveles asistenciales, como es el cuidado de pacientes graves, pacientes con necesidad de cuidados paliativos o personas institucionalizadas. Sobre este último punto, se ha destacado la necesidad de mantener una vinculación más intensa con los centros residenciales, integrando apropiadamente los servicios de AP al cuidado de los residentes de centros sociosanitarios, para lo que se demanda una adecuada financiación que contemple los recursos necesarios para ofrecer de manera óptima estos servicios. También se requiere una mayor flexibilidad que permita a los profesionales de AP aumentar su horario de manera reglada para dar respuesta a las necesidades, y que les permita además dedicar tiempo a la formación y la investigación. Todo esto debe ir acompañado de un fuerte espíritu colaborador y de liderazgos fuertes, y además de un reconocimiento que no existe, a día de hoy, en las labores de gestión de los centros de salud. Sin estos cambios, este impulso y esta inversión en AP, el aumento en las listas de espera y el deterioro en la calidad de las consultas pueden «poner en riesgo de colapso y desacreditar la AP» en nuestro país. En relación con la necesidad de los cambios que se abogan, la CAMFiC ha elaborado dos informes que ilustran la situación vivida durante la pandemia y proponen una serie de medidas para la era post-covid-19 (CAMFiC 2021).

Volviendo al ámbito hospitalario, la drástica sustitución de roles que requirió la gestión inicial de la pandemia puso de manifiesto la excesiva hiperespecialización de los profesionales clínicos de nuestro sistema. Esto supuso una barrera para la gestión de la pandemia en momentos en los que se requería una gran plasticidad de los profesionales para hacer frente a situaciones de alta gravedad. Por ello, se ha resaltado la necesidad de que los profesionales tengan una formación que asegure competencias básicas mínimas y una polivalencia que les permita enfrentarse a dichas situaciones. Se resaltó como la «formación en T», que combina la formación generalista con la formación especializada, favorece la calidad asistencial y se señaló que «cuanto más contacto se tiene con otras disciplinas, mejor profesional se es». Aunque esta hiperespecialización no es tan manifiesta en la enfermería, también se vivieron dificultades debido a la falta de personal con la

formación necesaria, principalmente en las unidades de críticos. Con todo ello, por un lado, se aboga por seguir avanzando en la especialización de la enfermería, mientras que al mismo tiempo se ha resaltado la necesidad de mantener los valores principales de esta profesión, entre los que destaca la globalidad del cuidado. De hecho, y volviendo a la reclamada reforma necesaria en AP, un aspecto que se enfatizó fue la necesaria potenciación del rol de la enfermería «como piedra angular de la próxima reforma de la AP», destacando la vocación de esta profesión «hacia la cronicidad, los cuidados, lo sociosanitario, la atención comunitaria, los determinantes sociales y la promoción de la salud».

Pasando ahora a otro tipo de reformas necesarias en la gestión sanitaria que van más a allá de la atención sanitaria ofrecida en centros y servicios asistenciales, se ha reclamado la necesidad de reforzar la arquitectura institucional, proponiendo la constitución de una agencia de salud pública, así como de agencias de evaluación con mayor autonomía, independencia y entidad. Sobre la primera, una de las barreras iniciales al manejo de la pandemia en España se ha relacionado con la limitada capacidad de respuesta de los servicios de salud pública. En repetidas ocasiones se ha hecho referencia en las entrevistas realizadas a la falta de músculo que tenían las unidades de salud pública, y la falta de entendimiento que había entre estos servicios y los servicios asistenciales, y viceversa. La falta de coordinación entre la AP y los servicios de salud pública se evidenció en la descoordinación vivida en la tarea de los rastreadores en la gran mayoría de CC. AA. Por ello, se ha puesto de manifiesto la necesidad de la creación de una agencia española de salud pública, «con autonomía, independencia, profesionales formados y con la entidad de generar propuestas con garantías de que se lleven a cabo». Con respecto a esta demanda existe actualmente una iniciativa en marcha para la esperada constitución del Centro Estatal de Salud Pública que ya se incluía en la Ley General de Salud Pública del año 2011 (España 2011). De manera similar, se ha propuesto como aliado para favorecer la eficacia en la gestión enfocada a la consecución de resultados, la constitución de agencias de evaluación independientes que permitan, entre otras actividades, «realizar un buen *benchmarking* entre centros para promover mejoras».

Para finalizar este resumen de los cambios necesarios para apoyar la gestión sanitaria, se ha resaltado también en las entrevistas realizadas el papel de la sociedad. Para ello, se hizo énfasis en la necesidad de educar a la población en la responsabilidad sobre su propia salud y sobre sus obligaciones de salud pública, aspectos que tuvieron una gran trascendencia en la gestión de la covid-19. El papel de los medios de comunicación durante la pandemia, facilitando el envío de mensajes, a veces muy complejos, a la población a través de la presencia constante de diferentes profesionales en los medios, se consideró un aspecto positivo, especialmente en una época de elevada proliferación de informaciones falsas.

5.3. Inversión en equipamiento médico, medicamentos y digitalización

La grave emergencia sanitaria ocasionada por la covid-19 ha tenido un elevadísimo coste en términos de recursos sanitarios. En el informe elaborado por el Ministerio de Sanidad (Rodríguez 2022) se indica que el gasto público en España en sanidad en el año 2020 supuso 83.811 millones de euros, lo que representó un 7,5% del producto interior bruto (PIB) español y un gasto per cápita de 1770 euros por habitante. En el año precedente, el gasto sanitario había supuesto 75.025 millones de euros, lo que equivalía a un 6% del PIB y a un gasto por habitante de 1593 euros por persona. Por tanto, el gasto total aumentó en más de 8700 millones de euros, lo que supuso un incremento cercano a un 12%. El cuadro 5.1 presenta una comparación de las principales magnitudes entre ambos años mostrada de acuerdo con la clasificación económica (panel *a*) y la clasificación funcional (panel *b*), respectivamente.

En cuanto a la clasificación económica, los gastos de capital aumentaron un 73,6% y los consumos intermedios un 22,1%. Comparado con ellos, el 8,5% de incremento de gastos de personal resulta discreto. La comparación de gastos clasificados de acuerdo con la clasificación funcional muestra cómo el gasto en salud pública fue el gasto que experimentó un mayor aumento, creciendo un 147,6%, mientras que el gasto en hospitales y servicios especializados se incrementó en una cifra superior al incremento

CUADRO 5.1: Comparación del gasto sanitario público en 2019 y 2020 en España

(millones de euros, porcentaje)

a) Clasificación económica

	2019	2020	Tasa de variación anual (%)
Remuneración de personal	33.553	36.396	8,5
Consumo intermedio	19.181	23.419	22,1
Consumo de capital fijo	270	275	1,9
Conciertos	8.072	8.396	4,0
Transferencias corrientes	12.584	12.957	3,0
Gasto de capital	1.364	2.368	73,6
Total	75.025	83.811	11,7

b) Clasificación funcional

	2019	2020	Tasa de variación anual (%)
Servicios hospitalarios y especializados	46.631	51.901	11,3
Servicios primarios de salud	11.094	12.022	8,4
Servicios de salud pública	823	2.038	147,6
Servicios colectivos de salud	2.009	2.061	2,6
Farmacia	11.788	12.121	2,8
Traslado, prótesis y aparatos terapéuticos	1.316	1.300	-1,2
Gasto de capital	1.364	2.368	73,6
Total	75.025	83.811	11,7

Fuente: Ministerio de Sanidad (Rodríguez 2022).

experimentado en el gasto en atención primaria (11,3% vs. 8,2% respectivamente). Las cifras presentadas en el informe del Ministerio muestran también cómo la centralización de la gestión de la pandemia ha resultado en un aumento del 185,8% del gasto realizado por la Administración central, que pasa de representar menos del 0,9% del gasto sanitario público en el año 2019 a representar un 2,2% en el año 2020. Las corporaciones locales y las CC. AA. incurrieron también en aumentos importantes de su gasto (13,3 y 10,8% respectivamente). Sin embargo, la variabilidad en el aumento de gasto sanitario entre CC. AA. ha sido muy destacable, oscilando entre el 4,4% del País Vasco y el 16,8% de Cataluña.

Otra fuente de información que nos permite analizar el impacto de la pandemia son las estadísticas del gasto en productos farmacéuticos y sanitarios que son publicadas por el Ministerio de Hacienda y Función Pública (2022a), para las cuales contamos en el momento de escribir estas líneas con información que incluye las cifras del año 2021. El cuadro 5.2 nos muestra que el gasto derivado de medicamentos financiados con fondos públicos en los hospitales y centros de atención sanitaria y sociosanitaria del SNS se incrementó, con respecto a 2019, un 5,9% en 2020 y un 13,1% en 2021, mientras que el gasto en la dispensación de medicamentos y/o productos sanitarios en farmacias con receta creció un 3,3% y un 10,8% en 2020 y 2021 respectivamente. El mayor incremento lo experimentó el gasto en productos sanitarios sin receta médica²⁰, que aumentó más de un 40% en 2020 y un 27% en 2021, ambos con respecto al año 2019.

Es para esta última partida para la que, desde agosto de 2020, se ofrece además información sobre los gastos que son asociados al tratamiento de la covid-19. De acuerdo con estos datos, se gastaron más de 2584 millones de euros en productos sanitarios sin receta entre agosto y diciembre de 2020 para hacer frente a la pandemia, resultando en un 37,5% del gasto total en esta partida para el año 2020. En 2021 el gasto asociado a la covid-19 fue de 1048 millones, lo que representó el 16,6% de la partida. Globalmente, el gasto total en productos farmacéuticos y sanitarios aumentó, de acuerdo con estos indicadores, en cerca de un 12% en 2020 y un 15% en 2021. Estas estadísticas tienen ciertas limitaciones, incluyendo su alto nivel de agregación en términos geográficos y la nula información por tipos de productos (grupos terapéuticos, clases de medicamentos, etc.) (Lobo 2018). Por otro lado, excluyen otros tipos de recursos sanitarios cuyo uso aumentó considerablemente con la pandemia, como fueron determinados elementos de equipamiento médico, así como las tecnologías de la información (TI). Estas últimas toman una especial relevancia en el contexto de profunda transformación digital del sector sanitario;

²⁰ Definidos de acuerdo con los productos previstos en el artículo 2, apartado 1, letras a) a e) del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre (España 2009).

CUADRO 5.2: Gasto en productos farmacéuticos y sanitarios
(millones de euros, porcentaje)

	2019	2020	2021	Tasa de variación 2019/2020 (%)	Tasa de variación 2019/2021 (%)
Gasto farmacéutico hospitalario	7.435	7.876	8.408	5,9	13,1
Gasto en productos farmacéuticos y sanitarios por recetas médicas u orden de dispensación	11.307	11.685	12.531	3,3	10,8
Gasto en productos sanitarios sin receta médica u orden de dispensación	4.933	6.920	6.296	40,3	27,6
Asociados a COVID-19	-	2.584	1.048	-	-
No asociados a COVID-19	-	4.336	5.248	-	-
Gasto total en productos farmacéuticos y sanitarios	23.674	26.481	27.235	11,9	15,0

Fuente: Ministerio de Hacienda y Función Pública (2022c).

un proceso que ya se había iniciado antes de la pandemia, pero que se aceleró tras la irrupción de la covid-19.

Con el objetivo de analizar en detalle la respuesta a la crisis sanitaria en términos de inversiones económicas en recursos sanitarios (excluyendo recursos humanos que se valoran en el apartado 5.4 de este capítulo), en este apartado realizamos un análisis del volumen de contrataciones en equipamiento médico, productos sanitarios, productos farmacéuticos y en tecnologías de la información en el año 2020, comparándolo además con el volumen de dichos contratos en el año anterior.

5.3.1. Análisis de contratos en equipamiento médico, productos sanitarios, medicamentos y digitalización-metodología

Para realizar este análisis empleamos información de la Plataforma de Contratación del Sector Público (PLACSP) que hace pública el Ministerio de Hacienda y Función Pública (2022c). Esta plataforma recoge para todos los órganos de contratación del sector público, es decir tanto de las entidades del sector público del Estado como de las CC. AA., información sobre

la convocatoria de licitaciones, resultados y los documentos relativos a su actividad contractual, garantizando el principio de transparencia y el acceso público a los mismos tal y como establece la Ley 9/2017 de Contratos del Sector Público. Los ficheros publicados nos permiten contar con una base de datos de contratos públicos (ContraPubIvie), con una estructura homogénea e información actualizada sobre cada una de las fases del proceso de licitación que, aun con algunas limitaciones, supone un gran avance para el análisis de la contratación pública en España.²¹ El nivel de detalle incluido en la descripción de las licitaciones publicadas en esta plataforma varía según la CC. AA.²² Por ello, se realizó un proceso de depuración, consultando información adicional en la plataforma del Estado o en las plataformas de las CC. AA. correspondientes con el objetivo de completar, siempre que fuera posible, información sobre determinados aspectos que no estuvieran incluidos en la PLACSP, como, en algunos casos, la comunidad autónoma, el tipo de administración que realizó la licitación, o el tipo de tramitación del contrato (ordinaria, urgente, o de emergencia).

Con respecto a este último dato —el tipo de tramitación—, es importante señalar que en el año 2020 se aplica una regulación de emergencia como medio de gestión de la crisis provocada por la pandemia de la covid-19, de forma que a través del Real Decreto Ley 7/2020 de 12 de marzo, se dispone que «todos los contratos que hayan de celebrarse por las entidades del sector público para

²¹ ContraPubIvie es una herramienta desarrollada por el Ivie a partir de la explotación de la información de la plataforma de contratación del sector público (PLACSP) publicada en formato de datos abiertos en el portal correspondiente del Ministerio de Hacienda y Función Pública. Véase IvieLab (Pérez García *et al.* 2018, 2019) para un mayor detalle sobre la construcción de la base de datos y las limitaciones existentes.

²² La Ley 9/2017 permite a las CC. AA. y ciudades autónomas de Ceuta y Melilla decidir si alojar los perfiles del contratante de sus propios órganos de contratación y los de los entes, organismos y entidades dependientes de las mismas en la PLACSP o en sus propios servicios de información de contratación pública. En este último caso, las corporaciones locales pueden optar por alojar su perfil del contratante en la PLACSP o en el sistema de información de la comunidad autónoma de su ámbito territorial. Para el caso de las CC. AA. que opten por disponer de su propio sistema de información igualmente deben publicar, bien directamente o por mecanismo de agregación de la información, la convocatoria de sus licitaciones y sus resultados en la PLACSP, concentrando así la PCSP toda la información de los contratos públicos del conjunto del sector público español (España 2017).

atender a las necesidades derivadas de la protección de las personas y otras medidas adoptadas por el Consejo de Ministros para hacer frente al covid-19, les resultará de aplicación la tramitación de emergencia». La tramitación de emergencia supone la relajación de requisitos procedimentales con el fin último de facilitar la inmediata ejecución de la prestación contratada. Sin embargo, esto no exime a los contratos tramitados a través de esta vía de estar sujetos a las mismas exigencias relativas a su publicidad y transparencia, por lo que la información de los contratos tramitados a través de esta vía debe ser publicada y remitida a la PLACSP.

El objetivo de nuestro análisis fue identificar el volumen de licitaciones y su variación entre 2019 y 2020 en actividades relacionadas con la compra de: 1) equipamiento médico y productos sanitarios, 2) productos farmacéuticos y 3) sistemas de información y servicios de TIC (conjuntamente, se agrupan como «digitalización»). Para ello, analizamos información de los contratos publicados o adjudicados desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2020 en actividades identificadas a través de los códigos (denominados CPV, por sus siglas en inglés, *Common Procurement Vocabulary*) que se muestran en el cuadro 5.3.

El análisis se realizó identificando, por un lado, los contratos realizados por órganos de contratación vinculados específicamente a instituciones sanitarias o de gestión sanitaria (es decir, consejerías de sanidad, departamentos de salud, hospitales, fundaciones sanitarias, mutuas, etc.), así como para el resto de los órganos de contratación. Esta categorización del órgano de contratación se realizó a través de un trabajo de depuración que parte de un trabajo previo desarrollado por el Ivie.

Se analizaron el número de licitaciones publicadas, el número de licitaciones adjudicadas y el importe de las licitaciones adjudicadas, siendo este último valor aproximado a través de la información publicada en la plataforma sobre el precio máximo sin IVA que el órgano contratante está dispuesto a pagar por el servicio o suministro que contrata. Por otro lado, evaluamos la evolución en el porcentaje de contrataciones que fueron realizadas por los diferentes tipos de administración, en particular, observamos las realizadas a nivel estatal por la Administración General del Estado (AGE) y las realizadas por las administraciones de las

CUADRO 5.3: Códigos empleados para la identificación de contratos en actividades relacionadas con la compra de equipamiento médico, productos sanitarios, productos farmacéuticos y digitalización

Equipamiento médico y productos sanitarios	
330	Equipamiento y artículos médicos, farmacéuticos y de higiene personal
331	Equipamiento médico
337	Productos para la higiene personal
339	Equipo y material para institutos anatómico-forenses y depósitos de cadáveres
Productos farmacéuticos	
336	Productos farmacéuticos
Digitalización	
480	Paquetes de <i>software</i> y sistemas de información
481	Paquetes de <i>software</i> específico de un sector económico
482	Paquetes de <i>software</i> de conexión en red, Internet e intranet
483	Paquetes de <i>software</i> de creación de documentos, dibujo, tratamiento de imágenes, planificación y productividad
484	Paquetes de <i>software</i> de transacciones comerciales y personales
485	Paquetes de <i>software</i> de comunicación y multimedia
486	Paquetes de <i>software</i> de bases de datos y de funcionamiento
487	Utilidades de paquetes de <i>software</i>
488	Sistemas y servidores de información
489	Paquetes de <i>software</i> y sistemas informáticos diversos
720	Servicios TI: consultoría, desarrollo de <i>software</i> , Internet y apoyo
721	Servicios de consultoría en equipo informático
722	Servicios de programación de <i>software</i> y de consultoría
723	Servicios relacionados con datos
724	Servicios de Internet
725	Servicios informáticos
726	Servicios de apoyo informático y de consultoría
727	Servicios de red informática
728	Servicios de ensayo y auditoría informáticos
729	Servicios de copia de seguridad y de conversión informática de catálogos

Fuente: Ministerio de Hacienda y Función Pública (2022b).

CC. AA., y analizamos también el tipo de tramitación empleada para estudiar el empleo de la vía de tramitación de emergencia antes y durante la pandemia. Debido al elevado número de licitaciones para las que no se contaba con información sobre el tipo de tramitación, se realizaron dos depuraciones adicionales. En aquellas

licitaciones que no disponían de información sobre la tramitación, primero, se identificaron como licitaciones de emergencia aquellas licitaciones que en su objeto (descripción resumida de los trabajos o suministros en los que consiste el contrato) se incluye la raíz «emergen», excluyéndose las licitaciones que se detectaron que estaban asociadas a empresas de emergencia. En segundo lugar, se identificaron adicionalmente como de emergencia aquellas licitaciones publicadas o adjudicadas en 2020 que en su objeto incluyen alguno de los siguientes términos: *covid*, *sarscov*, *pandemia*, *coronavirus*.²³ En un análisis ampliado, utilizamos un listado adicional de términos que tiene por objetivo identificar licitaciones relacionadas con aquellos aspectos que más profundamente se vieron afectados por la pandemia (véase listado completo en el apéndice A.2).

5.3.2. Análisis de los contratos en equipamiento médico, productos sanitarios, medicamentos y digitalización- resultados

Nuestra búsqueda identificó 78.654²⁴ registros, que se corresponden con 43.685 licitaciones distintas. Esto se debe a que cada licitación puede tener más de un registro si está asociada a más de un CPV. Además, una licitación puede estar dividida en distintos lotes que pueden ser adjudicados a diferentes empresas y pueden, a su vez, estar asociados a distintos CPV. De las 43.685 licitaciones distintas de nuestra base de datos, 38.511 son únicas y 5174 forman parte de un lote. En nuestro estudio, las licitaciones por lotes se consideran como una sola, aunque el análisis también contempla los lotes para poder identificar contratos relacionados con los CPV objeto de estudio. A estas licitaciones divididas por lotes se le adjudicó un importe equivalente al total de la licitación, debido a que en un número muy elevado de casos (un 41% del total de licitaciones por lote) no se ofrece información del importe separado de cada lote.²⁵

²³ Previo tratamiento de la cadena de palabras del objeto mediante el cual los espacios, acentos y caracteres especiales fueron eliminados

²⁴ Licitaciones asociadas a alguno de los CPV considerados publicadas, adjudicadas o resueltas entre 2019 y 2020.

²⁵ Esto podría suponer una sobreestimación de los importes, debido a que pueden existir lotes pertenecientes a una licitación que no se correspondan con el CPV bajo

En el cuadro 5.4 se muestra el número de licitaciones publicadas y adjudicadas por grupo de CPV y tipo de institución contratante (sanitaria, no sanitaria y total) en 2019 y 2020, así como la tasa de variación anual. Observamos que el número de licitaciones publicadas que son contratadas por órganos relacionados con instituciones sanitarias se ha más que duplicado en cada uno de los tres grupos analizados. En el resto de órganos de contratación, el número de licitaciones publicadas relacionadas con equipamiento médico y productos sanitarios también se duplica, mientras que en los contratos relacionados con medicamentos y con TIC el aumento es más limitado, aunque suponen un incremento de un 35 y 37%, respectivamente.

El incremento es aún más acusado en cuanto al número de licitaciones adjudicadas, indicando que en 2020 existe un elevado número de licitaciones que se adjudicaron sin publicación previa. En este caso, el número de licitaciones adjudicadas de contratos relacionados con equipamiento médico y productos sanitarios realizados por instituciones sanitarias aumentó en un 380% en 2020, es decir, es 4,8 veces superior a los adjudicados en 2019, pasando de 1413 a 6773 licitaciones. El aumento experimentado es similar cuando observamos los contratos adjudicados por órganos de contratación de instituciones no sanitarias. En cuanto a los productos farmacéuticos, el aumento en el número de licitaciones adjudicadas es en torno al 150% para las instituciones sanitarias, y en torno al 170% para las instituciones no sanitarias, pasando estas últimas a adjudicar 658 licitaciones en 2020 en comparación con las 243 de 2019. La mayor divergencia entre los órganos contratantes se observa en cuanto al incremento experimentado en los contratos adjudicados por servicios relacionados con la digitalización, contratos que en las instituciones sanitarias aumentan en un 128%, mientras que en el resto de las instituciones el aumento es del 59%.

estudio. En un análisis detallado observamos que solo en un 7% de las licitaciones por lotes (en 334 licitaciones, que equivale a un 0,8% del total de licitaciones analizadas en este estudio), emplear el importe total de la licitación implica al menos duplicar el importe del lote bajo estudio. En el 41% de los lotes no hay información sobre importe y en un 3% no hay información sobre el importe de la licitación total. Por otro lado, en el 42% de las licitaciones, el importe total corresponde con los lotes que forman parte de la muestra.

CUADRO 5.4: Licitaciones publicadas y adjudicadas por grupo de CPV y tipo de institución contratante (sanitaria, no sanitaria, total). 2019 y 2020

(Número y tasa de variación anual)

a) Licitaciones publicadas

	2019			2020			Tasa de variación anual		
	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total
Eq. Med.	1.447	480	1.927	3.026	962	3.988	109%	100%	107%
Pd. Farmacia	630	201	831	1.435	271	1.706	128%	35%	105%
TIC	464	4.196	4.660	954	5.751	6.705	106%	37%	44%

b) Licitaciones adjudicadas o resueltas

	2019			2020			Tasa de variación anual		
	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total
Eq. Med.	1.413	456	1.869	6.773	1.994	8.767	379%	337%	369%
Pd. Farmacia	803	243	1.046	1.990	658	2.648	148%	171%	153%
TIC	495	4.697	5.192	1.127	7.459	8.586	128%	59%	65%

Nota: Eq. Med. = Equipamiento médico y productos sanitarios, Pd Farmacia = productos farmacéuticos; TIC = sistemas de información y servicios de tecnologías de la información; Inst. Sanit. = Instituciones sanitarias.

Fuente: ContraPublvie y elaboración propia.

En el cuadro 5.5 se presentan los importes de las licitaciones adjudicadas en 2019 y 2020 en los tres grupos de contratos analizados y según su órgano contratante. El importe de las licitaciones adjudicadas en equipamiento médico y productos sanitarios contratadas por instituciones sanitarias aumentó en un 512%, pasando de 835 millones a más de 5100 millones de euros. Las instituciones contratantes no sanitarias también experimentaron un aumento muy acusado para este tipo de contratos, incrementándose el importe de las licitaciones adjudicadas en este caso en un 355%. El incremento en el importe de los contratos en productos farmacéuticos fue considerablemente inferior, aunque este aumenta en un 69% para el caso de instituciones sanitarias y en un 59% para las instituciones no sanitarias. Es relevante observar cómo antes de la pandemia, el importe de las licitaciones en productos farmacéuticos

CUADRO 5.5: Importe de las licitaciones adjudicadas por grupo de CPV y tipo de institución contratante (sanitaria, no sanitaria, total). 2019 y 2020
(miles de euros)

	2019			2020			Tasa de variación anual		
	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total	Inst. Sanit.	No Inst. Sanit.	Total
Eq. Med.	834.769	79.378	914.146	5.106.303	361.535	5.467.838	512%	355%	498%
Pd. Farmacia	1.558.112	119.598	1.677.710	2.635.796	190.438	2.826.234	69%	59%	68%
TIC	154.916	1.623.068	1.777.984	266.784	2.175.273	2.442.057	72%	34%	37%

Nota: Eq. Med. = Equipamiento médico y productos sanitarios, Pd Farmacia = productos farmacéuticos; TIC = sistemas de información y servicios de tecnologías de la información; Inst. Sanit. = Instituciones sanitarias.

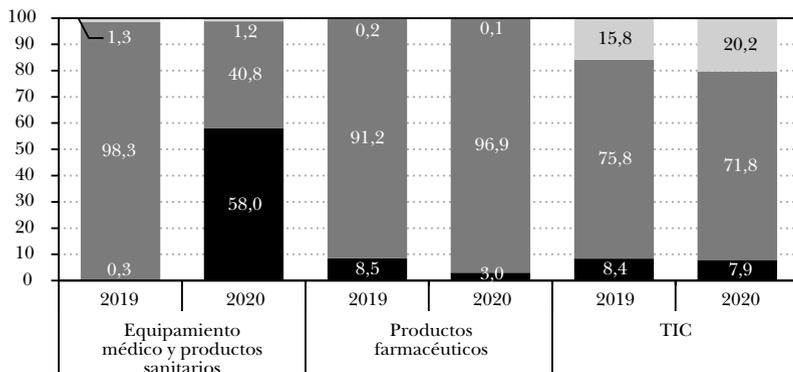
Fuente: ContraPublvie y elaboración propia.

duplicaba al del equipamiento médico y productos sanitarios. Sin embargo, durante el primer año de la pandemia las proporciones se invierten, y aunque el gasto en productos farmacéuticos aumenta hasta alcanzar los 2800 millones de euros en total, supone la mitad del importe licitado en equipamiento médico y productos sanitarios, que alcanzó en 2020 una cifra cercana a 5500 millones de euros. Los importes de los contratos relacionados con TIC realizados por instituciones sanitarias fueron significativamente inferiores a los realizados por el resto de instituciones, pero fueron los que experimentaron una mayor subida, aumentando en un 72%, mientras que los realizados por instituciones no sanitarias se incrementaron en un 34%. Ese hecho demuestra cómo la transformación digital del sector sanitario se aceleró con la irrupción de la pandemia.

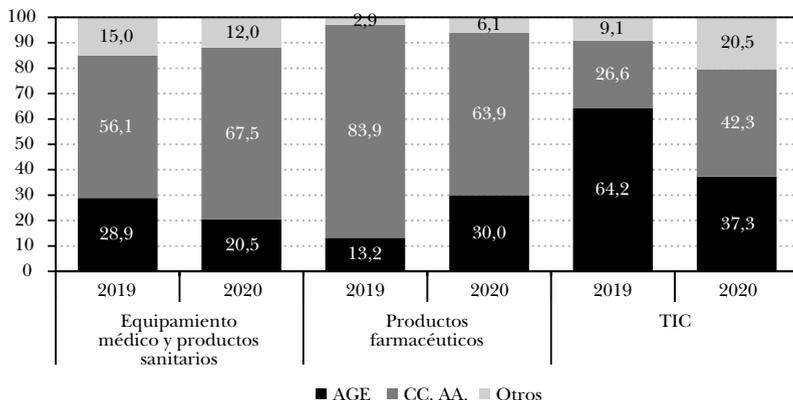
El gráfico 5.1 presenta los porcentajes de los importes adjudicados según el tipo de administración contratante, lo que permite analizar la centralización en las compras que experimentaron, principalmente, los contratos de equipamiento médico y productos sanitarios destinados a las instituciones sanitarias. La cifra del importe de los contratos licitados por la Administración General del Estado (AGE) en este grupo aumentó exponencialmente hasta alcanzar una cifra cercana a los 3000 millones de euros. Esto se debe no solo al aumento de las cifras absolutas, sino también al hecho de que, con anterioridad a la pandemia, el 98%

GRÁFICO 5.1: Distribución de los importes de las licitaciones adjudicadas por tipo de administración contratante (estatal, autonómica, otros)
(porcentaje)

a) Instituciones sanitarias



b) Instituciones no sanitarias



Nota: TIC = sistemas de información y servicios de tecnologías de la información, AGE = Administración General del Estado.

Fuente: ContraPúblvie y elaboración propia.

del importe de las licitaciones adjudicadas asociadas a este grupo correspondía a órganos autonómicos y solo el 0,3% a la AGE. Sin embargo, durante 2020, la AGE asumió el 58% del importe de las licitaciones adjudicadas en equipamiento y productos sanitarios asociados a administraciones sanitarias. En el caso de los productos farmacéuticos, a diferencia del equipamiento médico,

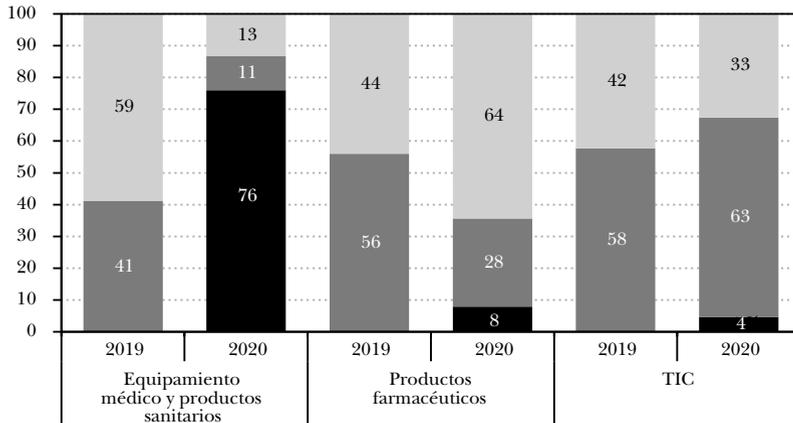
las administraciones autonómicas continúan durante la pandemia asumiendo la mayor parte de las compras, incluso se incrementan ligeramente para el caso de las compras realizadas por instituciones sanitarias (91% en 2019 frente a 97% en 2020) aunque disminuyen en el caso de las compras realizadas por instituciones no sanitarias (84% en 2019 frente a 64% en 2020). En los contratos TIC, disminuye ligeramente el peso de la administración autonómica en los contratos licitados por instituciones sanitarias (76% en 2019 frente al 72% en 2020), mientras que aumenta en las instituciones no sanitarias (27% en 2019 frente al 42% en 2020).

Con respecto al tipo de tramitación, basándonos en la información disponible en la PLACSP, los datos muestran que las tramitaciones de emergencia se dieron con gran intensidad en los contratos relacionados con equipamiento médico y productos sanitarios durante la pandemia. En 2020, el 73% de dichos contratos se adjudicaron por tramitación de emergencia. Este tipo de procedimientos no se practicaba significativamente con anterioridad a 2020, ni durante la pandemia, en el resto de los grupos analizados, donde el porcentaje no supera el 8%, si bien, cabe mencionar que el porcentaje de contratos que no tiene información sobre el tipo de tramitación es importante en estos casos. Las cifras no varían sustancialmente cuando asociamos también a contratos de emergencia las licitaciones en cuyo objeto se mencionan los términos asociados a la pandemia: *'covid'*, *'sarscov'*, *'pandemia'*, *'coronavirus'*, *'sars cov'*. Los resultados para este análisis se presentan en el gráfico 5.2. En el caso de equipamiento médico y productos sanitarios la proporción de importes adjudicados por emergencia se eleva al 76% en los contratos asumidos por instituciones sanitarias, y al 51% en los contratos asumidos por el resto de las instituciones. Dichos porcentajes se sitúan en torno al 8% para ambos tipos de instituciones en lo referente a contratos de productos farmacéuticos, y a menos del 5% en los contratos relativos a tecnologías de la información.

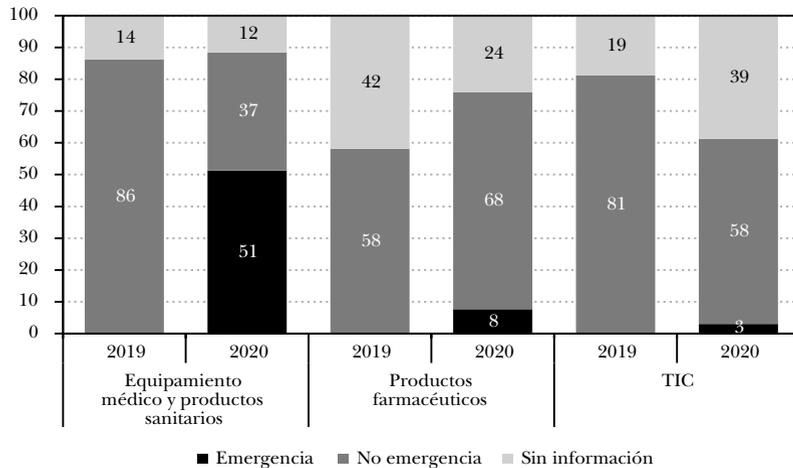
Por último, en el gráfico 5.3 mostramos el porcentaje de los contratos adjudicados en 2020 que se realizaron en actividades que más profundamente se vieron afectadas por la pandemia y que fueron identificados por el listado de términos que se muestra en el apéndice 5.2. Observamos que la mayoría, entre el 61 y el 79%,

GRÁFICO 5.2: Distribución de los importes de las licitaciones adjudicadas tramitadas por la vía de emergencia (porcentaje)

a) Instituciones sanitarias



b) Instituciones no sanitarias

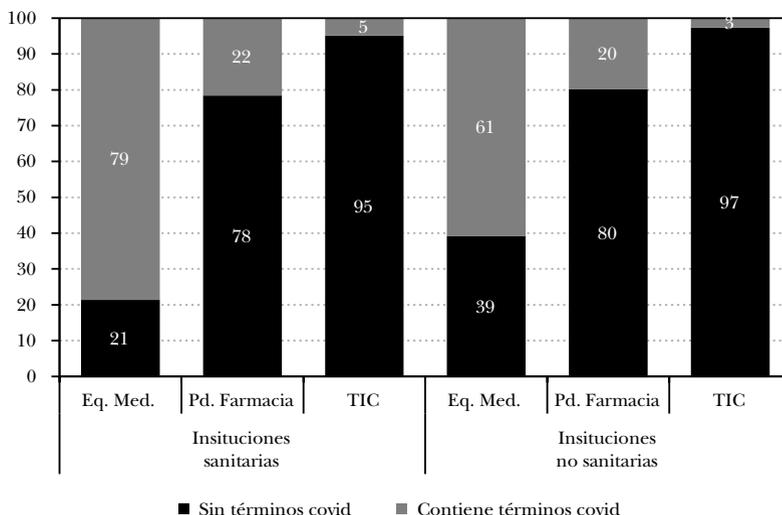


Nota: TIC = sistemas de información y servicios de tecnologías de la información.

Fuente: ContraPúblvye y elaboración propia.

de las compras en equipamiento médico y productos sanitarios realizadas en 2020 están relacionadas con la pandemia, mientras que el porcentaje disminuye a entre un 20 y 22% en las compras de productos farmacéuticos, y a entre un 3 y 5% en las compras relacionadas con tecnologías de la información.

GRÁFICO 5.3: Distribución de los importes de las licitaciones adjudicadas en 2020 relacionados con términos covid-19 (porcentaje)



Nota: Eq. Med. = Equipamiento médico y productos sanitarios, Pd. Farmacia = productos farmacéuticos; TIC = sistemas de información y servicios de tecnologías de la información.

Fuente: ContraPublvie y elaboración propia.

En resumen, el análisis de los contratos licitados en actividades relacionadas con la compra de equipamiento médico, productos sanitarios, productos farmacéuticos y tecnologías de la información ha mostrado el papel de estos recursos en el primer año de la pandemia. Observamos que la partida que más se incrementó fue la relacionada con equipamiento médico y productos sanitarios, multiplicándose por seis el importe total de las licitaciones asociadas a este grupo entre 2019 y 2020. Las compras en este grupo realizadas por instituciones sanitarias fueron además las que experimentaron una mayor centralización, pasando a ser responsabilidad de la AGE el 58% del importe total licitado, mientras que este era prácticamente nulo con anterioridad a la pandemia. Por otro lado, tanto el elevado porcentaje de los importes que se tramitaron a través de la vía de emergencia, como el también elevado porcentaje que contenía términos asociados a la covid-19 en su descripción reflejan claramente el papel de este grupo de suministros con la pandemia. En el análisis de las compras de productos

farmacéuticos destaca el aumento relevante que se observa, pero muy alejado en magnitud del experimentado por el equipamiento médico y productos sanitarios. De hecho, es muy notable observar cómo las proporciones se invierten, y mientras que en 2019 el importe de las licitaciones asociadas a medicamentos doblaba al de las licitaciones en equipamiento y productos sanitarios, en el año 2020 la relación es la opuesta. El reducido porcentaje de compras de productos farmacéuticos que se identificaron como tramitadas a través de la vía de emergencia muestra también el papel relativamente secundario que tuvieron los fármacos, con anterioridad a la campaña de vacunación, en la lucha contra la covid-19 comparado con el que tuvieron el resto de recursos sanitarios. Por último, el análisis de las licitaciones relacionadas con los sistemas de información y servicios de TI pone de manifiesto el esfuerzo de las administraciones sanitarias para emprender la necesaria digitalización. Este esfuerzo se refleja en el hecho de que en las instituciones sanitarias el aumento en los importes relacionados con las TIC durante el primer año de pandemia duplicó al aumento experimentado por el resto de las instituciones contratantes.

Es importante señalar que, pese a que en este análisis se ha realizado un extenso trabajo de depuración de la base de datos, existen algunas limitaciones relacionadas con la disponibilidad de la información publicada. Por un lado, el valor de los importes de las licitaciones se ha aproximado a través del precio máximo sin IVA dispuesto a pagar por el contratante, dicho importe podría ser inferior en la adjudicación final. Además, como indicábamos, algunas licitaciones se realizan por lotes, pudiendo en algunos casos asociarse distintos lotes a distintos códigos CPV. En nuestro análisis, debido a la falta de información sobre los importes separados de cada lote, adjudicamos a cada lote un importe equivalente al del total de la licitación, tras observar que el impacto de dicha aproximación no era significativo; no obstante, este supuesto puede suponer una leve sobreestimación. Por último, la falta de información en un porcentaje elevado de registros acerca del tipo de tramitación empleada dificulta el análisis del uso de la tramitación de emergencia, por lo que en nuestro estudio aplicamos una serie de supuestos para identificar dichas tramitaciones. Con todo ello, este análisis permite hacer una aproximación

del esfuerzo realizado por las CC. AA. y el Estado en la adquisición de recursos sanitarios para hacer frente al primer año de pandemia de la covid-19 en España.

5.4. Recursos humanos

Hacer frente a la ingente necesidad de atención sanitaria durante la pandemia por covid-19 requirió un despliegue excepcional de recursos, entre ellos, la demanda de recursos humanos fue un elemento central. Las medidas para proveer al sistema de estas necesidades extraordinarias en materia de personal estuvieron amparadas en cambios legislativos que se aprobaron durante y después de los estados de alarma. Dos fueron las líneas de acción. Fórmulas insólitas para la provisión extraordinaria de personal sanitario y no sanitario con las que hacer frente a las nuevas necesidades de atención impuestas por la crisis sanitaria y, junto a ello, medidas también excepcionales que posibilitaron la reorganización asistencial necesaria (véase el primer apartado de este capítulo).

Todos los niveles asistenciales se vieron afectados por la sobrecarga asistencial relacionada con la atención covid-19. AP con el rastreo de los contactos, con nuevos roles, como los gestores covid para los centros sanitarios, escolares o de mayores, con la atención y seguimiento domiciliario de enfermos u organizando e intensificando la atención sanitaria telemática que hasta esos momentos había sido un recurso prácticamente testimonial. Una atención hospitalaria desbordada, con escasez de personal médico o enfermero, especialmente el especializado en unidades de cuidados críticos e intensivos donde el número de camas llegó incluso a cuadruplicarse en los momentos de mayor incidencia de la enfermedad y a las que se trasladaban refuerzos, reorganizando recursos y servicios, incluso derivados del cierre de otros centros y en detrimento de las demandas asistenciales no urgentes. Servicios de urgencias y emergencias colapsados y saturados por el nivel de demandas telefónicas, de transporte urgente, etc. Toda una puesta a prueba de la resistencia del sistema sanitario.

Las nuevas exigencias y la presión asistencial provocaron que las necesidades de personal se agudizaran, tras una situación

prepandémica en la que la disponibilidad de RR. HH., especialmente en AP, era ya insuficiente (Tranche *et al.* 2020). A esto se unió el agravamiento por bajas laborales en el sector, dado su alto riesgo de exposición ocupacional (Ciorba *et al.* 2021). Hasta el 31 de diciembre de 2021 se habían confirmado en nuestro país 166.627 casos covid-19 entre el personal sanitario (Ministerio de Sanidad 2021). España lideró en Europa, ya en 2020, el nivel de bajas por el virus entre estos profesionales (ECDC 2020) (Tranche y Martín 2020). Se sumó además el menoscabo ocasionado por el estrés laboral y las bajas por enfermedades relacionadas con la salud mental, cuya prevalencia entre los trabajadores sanitarios en primera línea en esta crisis sanitaria se ha estimado en un 23,2% por ansiedad, un 22,8% por depresión, y por insomnio el 38,9% (Danet 2021; De Juan 2021). Así, aunque se iban incorporando nuevos recursos humanos por vías excepcionales, el déficit se palió en muchas ocasiones con sobrecarga de trabajo, aumentando el número de consultas asignadas o ampliando los horarios de trabajo, «realizando actos supererogatorios de forma generalizada y amplia, como asumir el riesgo de contagio con protecciones insuficientes, aceptar la flexibilidad horaria, la desespecialización o el desarrollo de funciones asistenciales y organizativas no habituales» (Esquerda y Teres 2021).

Todos los países se enfrentaron a parecidas dificultades y adoptaron similares soluciones. Incrementos y compensaciones salariales, reclutamiento extraordinario de personal, en algunos países incluso de forma obligatoria, incorporación como personal de apoyo de estudiantes próximos a la finalización de los estudios, flexibilización de requisitos de homologación de títulos, incorporación de personal del ejército, etc. (Ares *et al.* 2021).

En España, la gestión institucional para abordar la necesidad de RR. HH. estuvo amparada en la Orden SND/232/2020, de 15 de marzo (España 2020b) modificada posteriormente por la Orden SND/319/2020, de 1 de abril (España 2020d). En ellas se adoptan medidas en materia de RR. HH. y medios para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la covid-19 incorporando un abanico de medidas extraordinarias para incrementar el personal facultativo y no facultativo disponible y fijando los requisitos de incorporación de profesionales sanitarios en formación, profesionales con título de especialista obtenido en Estados miembros

o no miembros de la Unión Europea, medidas de reincorporación de profesionales sanitarios en situación de jubilación, de reincorporación de personal con dispensa por la realización de funciones sindicales, de contratación de estudiantes de los grados de medicina y enfermería y de contratación de estudiantes de otras titulaciones y de Formación Profesional. La Orden SND 232/2020, de 15 de marzo tenía una vigencia inicial de tres meses y fue prorrogada hasta la finalización del estado de alarma por la disposición adicional única de la Orden SND/520/2020, de 12 de junio (España 2020e).

Una vez finalizado el primer estado de alarma, el Real Decreto Ley 21/2020, de 9 de junio (España 2020f), de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la covid-19, incluye en su capítulo VI, de medidas para garantizar las capacidades del sistema sanitario en su artículo 28: «Recursos humanos. Las administraciones competentes velarán por garantizar la suficiente disponibilidad de profesionales sanitarios con capacidad de reorganización de los mismos de acuerdo con las prioridades en cada momento. En particular, garantizarán un número suficiente de profesionales involucrados en la prevención y control de la enfermedad, su diagnóstico temprano, la atención a los casos y la vigilancia epidemiológica», pero no se explicitó ninguna medida excepcional.

Posteriormente, el Real Decreto Ley 29/2020, de 29 de septiembre (España 2020g), de medidas urgentes en materia de teletrabajo en las Administraciones Públicas y de Recursos Humanos en el Sistema Nacional de Salud para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la covid-19, se refiere en dos de sus tres artículos a medidas excepcionales de contratación y de prestaciones del personal sanitario y no sanitario para la gestión por parte de las CC. AA. de la mejora de la organización sanitaria como consecuencia de la pandemia por covid-19. Respecto a la contratación se incluyen algunas medidas ya existentes durante el estado de alarma como la contratación de aspirantes residentes con las pruebas de acceso a la Formación Sanitaria Especializada que hubiesen obtenido la puntuación mínima pero sin plaza, o la incorporación de especialistas extracomunitarios que cumpliesen ciertos requisitos. Asimismo, regula y autoriza a las CC. AA. a adoptar las disposiciones normativas oportunas para gestionar la movilidad del personal sanitario,

médico y de enfermería, estatutario, laboral y funcionario entre áreas de especialidad, centros o niveles asistenciales según las necesidades de atención impuestas por la pandemia.

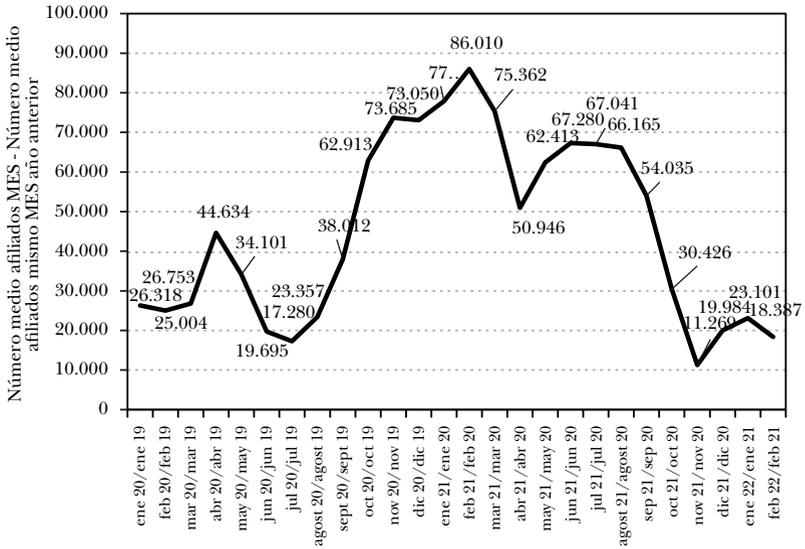
Aunque la información sobre la magnitud de las contrataciones «covid» al amparo de la nueva legislación, al ser competencia de cada comunidad autónoma, no está publicada de forma centralizada y homogénea, la evolución de los afiliados a la Seguridad Social en el sector de actividades sanitarias durante 2020 y 2021 nos puede aproximar al volumen de estas incorporaciones de profesionales durante la pandemia. El gráfico 5.4 muestra el incremento de afiliados en el sector sanitario, media mensual respecto al mismo período del año anterior. La serie despunta entre octubre de 2020 y septiembre de 2021 con un nivel de afiliación máximo en febrero de 2021 en el que se alcanzó 86.000 afiliados más respecto a febrero de 2020, mes previo al inicio de la crisis sanitaria por la covid-19.

Centrándonos en personal sanitario, las CC. AA. contrataron a un total de 50.384²⁶ profesionales sanitarios entre el 15 marzo y el 21 junio de 2020, fecha del fin del primer estado de alarma. El mayor número de contratos se realizó a aspirantes MIR de los años 2018 y 2019 (15.353), aspirantes enfermeros EIR de esas mismas convocatorias (13.062), enfermeros jubilados (9189) y médicos jubilados (7787).

La variabilidad fue notable entre las regiones, Asturias (257,7 por cada 100.00 habitantes), Castilla y León (176,7) y la Comunitat Valenciana (142,6), fueron las CC. AA. que mayor número de contratos sanitarios (médicos más enfermeros) realizó durante el primer estado de alarma, frente a Baleares (55,7) o Cataluña (52,7) (gráfico 5.5). En el caso concreto de contratos a médicos, Asturias (109 por cada 100.00 habitantes), Castilla-La Mancha (96,8) y Murcia (84,6) fueron las regiones con mayor tasa de contratos per cápita durante el primer estado de alarma y Asturias (147,8), Castilla y León (99) y Extremadura (67) lideraron estas contrataciones excepcionales con los profesionales de enfermería.

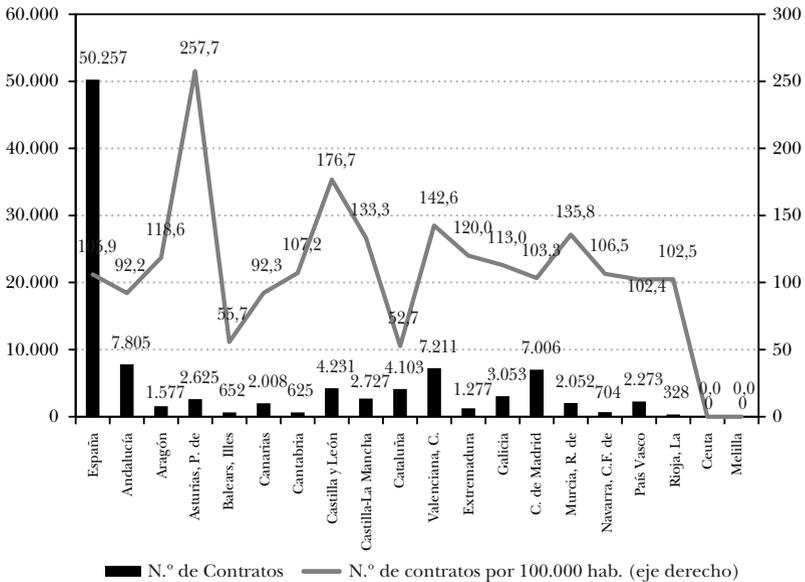
²⁶ Según datos facilitados por el Ministerio de Sanidad a Maldita.es (tras una solicitud de acceso a la información pública realizada a través de la Ley de Transparencia). Maldita.es es un medio que tiene por finalidad promover la transparencia en las instituciones públicas y privadas (Maldita.es 2021).

GRÁFICO 5.4: Incremento interanual de afiliados a la Seguridad Social. Actividades Sanitarias Régimen General



Fuente: Seguridad Social (2022).

GRÁFICO 5.5: Número de contratos personal sanitario durante estado alarma entre el 15 de marzo y el 21 de junio de 2020



Fuente: Seguridad Social (2022).

También ha sido desigual entre las CC. AA. la estabilización de los contratos covid. Con la evolución de la pandemia, algunos gobiernos regionales han consolidado las contrataciones de refuerzo realizadas durante la pandemia; otras, sin embargo, han afrontado con renovaciones parciales y/o temporales la continuidad de estos profesionales. A lo largo de 2022 se concretará el nivel regional de estructuralización de estos RR. HH. que aportaron una nueva dimensión a las plantillas para afrontar las nuevas formas organizativas surgidas durante la pandemia, algunas de necesidad temporal, pero otras relativas a la reorganización de servicios, recursos y estructuras. Desde muchos sectores se apuesta por su consolidación²⁷ (Martí y Bruna 2020; Tranche *et al.* 2020; Izagirre, Hernando y Aguirre 2021).

5.5. Decisiones de incorporación de tecnologías y coste-efectividad

Debido al contexto generalizado de costes sanitarios crecientes y demandas de servicios sanitarios cada vez más elevados, los sistemas sanitarios de todo el mundo se enfrentan a la difícil tarea de decidir qué tecnologías sanitarias son incorporadas y financiadas por sus sistemas de salud y cuáles no. La crisis sanitaria creada por la pandemia de la covid-19 ha impuesto una presión sin precedentes sobre recursos sanitarios que ya eran limitados, y ha resalado aún más la necesidad de priorizar para obtener una distribución de recursos más justa y eficiente.

En términos generales podemos afirmar que la autorización de una nueva tecnología sanitaria debe superar tres barreras: demostrar en base a criterios científicos su eficacia, seguridad y calidad. Estos tres criterios permiten evaluar la relación entre los beneficios y los riesgos de la tecnología evaluada. Sin embargo, la autorización de una tecnología no implica necesariamente su inclusión en el conjunto de prestaciones disponibles en la

²⁷ Plan de acción para la transformación del Sistema Nacional de Salud en la era poscovid-19. Ponencia de expertos. Documento dinámico V5 – 14 de julio de 2020 (DiarioFarma 2020).

cartera de servicios de un sistema sanitario, especialmente si este es financiado con fondos públicos. Las agencias regulatorias y los financiadores de un número creciente de países emplean un criterio o barrera adicional para decidir sobre la cobertura pública de innovaciones sanitarias: el estudio de la eficiencia, o coste-efectividad. En este apartado analizaremos los procedimientos que se llevan a cabo en Europa y en España para tomar decisiones sobre la autorización, la incorporación y la fijación de precios de tecnologías sanitarias, describiendo primero el marco evaluativo pre-pandemia, comentando a continuación como este se vio alterado durante la pandemia de la covid-19 y finalizando con una serie de reflexiones sobre los aspectos relacionados con los criterios de evaluación y la toma de decisiones en los que podemos esperar que la pandemia deje su huella.

5.5.1. Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias en Europa

Como indicábamos, la autorización de un medicamento, o de cualquier tipo de tecnología sanitaria, no implica necesariamente su incorporación y financiación a través de los sistemas de salud. Para adoptar decisiones sobre la posible cobertura pública de nuevas intervenciones sanitarias candidatas a ser incorporadas en la cartera de servicios financiados por los sistemas de salud, la mayoría de los países realiza una evaluación formal que se conoce como la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS). Este tipo de evaluación se construye como un proceso basado en la revisión de la evidencia científica que permite comparar la tecnología bajo estudio con otras tecnologías nuevas o existentes. En Europa, existen diferentes organismos encargados de realizar ETS, y muchos de ellos colaboran dentro de la European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA 2022). EUnetHTA se estableció con el fin de crear una red colaborativa en la elaboración de ETS en Europa y, entre otros resultados, ha publicado una serie de guías metodológicas y el llamado HTA Core Model que especifica las dimensiones que deben ser incluidas en la ETS. EUnetHTA identificó un total de nueve dimensiones que deben ser evaluadas, cuatro clínicas y cinco no clínicas (esquema 5.4) (EUnetHTA 2016).

ESQUEMA 5.4: Dimensiones de la evaluación de tecnologías sanitarias propuestas por EUnetHTA



Fuente: Elaboración propia basado en EUnetHTA (2022b).

En 2021, el Consejo Europeo ha alcanzado un acuerdo para iniciar las negociaciones con el Parlamento Europeo para establecer una propuesta legislativa que enmarque el trabajo colaborativo en la ETS dentro de la UE (Consejo de la UE 2021). Esta regulación se propone para desarrollar una evaluación armonizada y transparente que evite duplicidades innecesarias y que se centre en las dimensiones clínicas de las tecnologías sanitarias. Su propuesta enfatiza que esta evaluación conjunta de los aspectos clínicos no afectará a la discrecionalidad de los Estados miembros para tomar sus propias decisiones sobre la incorporación y fijación de precios de las tecnologías evaluadas, que continuará siendo competencia de los Estados. En cuanto a los aspectos no clínicos, la regulación anticipa que su evaluación continuará siendo específica para cada país, pero se promueve la cooperación y el intercambio de información entre los Estados miembros.

Dentro de estos aspectos no clínicos que se incorporan en la ETS se sitúa la evaluación económica (EE). La EE, también conocida como análisis de coste-efectividad (ACE), es una herramienta

desarrollada por la disciplina de la Economía de la salud y que tiene como fin último alcanzar una asignación más eficiente de los recursos que son destinados a la sanidad. Para ello, los ACE comparan, en términos tanto de costes como de resultados, la tecnología sanitaria bajo estudio frente a sus alternativas relevantes. Los objetivos y la perspectiva de los decisores a los que las evaluaciones económicas van dirigidas determinan la naturaleza y el alcance de los costes y los resultados que son incluidos en un ACE (Culyer 2018). Por ejemplo, en Europa, una revisión de las guías metodológicas de 25 países desarrollada por EUnetHTA identificó que la mayoría (20 de 25) consideraba el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como la medida de efectividad de referencia (Swedish Council on Health Technology Assessment, SBU 2015). Dicha elección implica que el objetivo subyacente para los decisores que son los destinatarios de los ACE es maximizar la esperanza de vida y la calidad de vida de la población. Por otro lado, la perspectiva más comúnmente identificada en cuanto a los costes que los ACE deben incluir fue la del sistema sanitario, indicando que en dichos casos solo los costes que recaen en los sistemas de salud son considerados relevantes. Sin embargo, varios países (Dinamarca, Finlandia, Países Bajos, Noruega, Portugal y Suiza) recomendaban una perspectiva social, y otros países recomendaban emplear tanto la perspectiva social como la del sistema sanitario. La perspectiva social implica incorporar costes que recaen no solo en el sistema sanitario, sino también aquellos que afectan a otros sectores del sistema público, así como a individuos o pacientes y a la sociedad en su conjunto.

Observamos, por tanto, que existen a nivel europeo esfuerzos por armonizar los procedimientos de autorización y de evaluación de tecnologías sanitarias, pero continúan existiendo discrepancias en la evaluación que reflejan el contexto institucional y las características sociales de los países donde se realizan.

5.5.2. Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias en España

En España, el Sistema Nacional de Salud (SNS) es un sistema descentralizado, financiado a través de impuestos generales y que se basa en el principio del acceso a la atención sanitaria

en condiciones de universalidad y de equidad. Las competencias sanitarias están delegadas a las 17 comunidades autónomas (CC. AA.) que son las encargadas de la planificación y provisión de los servicios sanitarios requeridos por su población, y que son a su vez coordinadas a nivel central a través del Consejo Interterritorial del SNS (CISNS) encargado de promover la cohesión y la coordinación entre las CC. AA. y la Administración General del Estado.

Las decisiones sobre la inclusión en la cartera de servicios comunes se toman a nivel central por el Ministerio de Sanidad, previo acuerdo del CISNS, y son informadas por procesos evaluativos muy diferenciados, dependiendo, en gran medida, de si la tecnología es un medicamento o una tecnología no medicamentosa, y de las agencias a cargo de la evaluación.

Por un lado, existe lo que se conoce como la Red española de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS) que en la práctica evalúa principalmente tecnologías sanitarias no medicamentosas. La metodología de evaluación empleada por RedETS sigue los procesos estrictos descritos en las guías europeas de ETS y actualmente buena parte de los informes que emite incorporan la evaluación de las nueve dimensiones clínicas y no clínicas identificadas por EUnetHTA que describimos anteriormente, incluyendo el estudio del coste-efectividad. El destinatario de los informes es la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF), dependiente de la CISNS y responsable de la toma de decisiones sobre la inclusión de tecnologías sanitarias en la cartera común del Sistema Nacional de Salud.

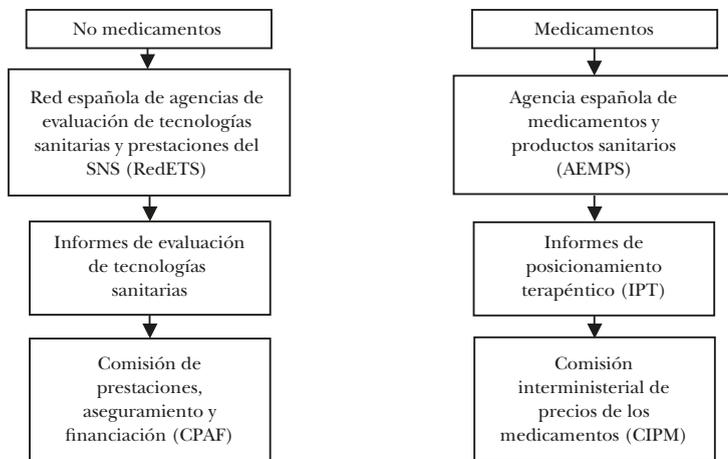
Por otro lado, la autorización y evaluación de los medicamentos es responsabilidad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), una agencia nacional adscrita al Ministerio de Sanidad, responsable a nivel nacional de la evaluación y autorización de medicamentos y productos sanitarios. La evaluación llevada a cabo por la AEMPS incluye la revisión de la documentación aportada por los fabricantes y de los llamados Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) que incluían, hasta 2020, únicamente los aspectos clínicos relacionados con la calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos. En 2019 se crea el Comité asesor para la financiación de la prestación farmacéutica (CAPF), que en un informe de consenso emitido en 2020 recomienda

la inclusión sistemática de la evaluación económica de medicamentos en los procesos de posicionamiento de estos. En ese mismo año se pone en marcha el «Plan para la consolidación de los IPT de medicamentos en el SNS», desarrollado y aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia del CISNS y que tiene como objetivo mejorar el proceso de evaluación de los medicamentos que se realiza en el SNS, a través de una red de evaluación denominada RevalMed, e incorporar formalmente la evaluación económica a dicha evaluación. Sin embargo, a principio de 2022, aún era muy limitado el número de IPT que incluían el estudio del coste-efectividad entre las dimensiones valoradas. Finalmente, el órgano competente para resolver la financiación o no financiación de los medicamentos es el Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCYF), y la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM) el órgano competente para la fijación de los precios de los medicamentos en España. Estas decisiones sobre financiación y fijación de precio de los medicamentos se sustentan en una evaluación previa, que incluye los IPT que desarrolla REvalMED.

El esquema 5.5 ofrece un visión simplificada del proceso, tareas y responsables en la evaluación e incorporación de tecnologías sanitarias en España, en función de si se trata de medicamentos o de otro tipo de tecnología.

Por tanto, en España observamos cómo el papel de la ETS y de la evaluación económica depende del tipo de tecnología evaluada y de la agencia encargada de la evaluación, pero en todos los contextos este papel es creciente, aunque todavía insuficiente. Los pasos recientes parecen marcar un nuevo escenario donde destaca el interés por mejorar los procesos evaluativos y por incorporar los criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones. Este cambio es significativo, ya que la falta de interés institucional por parte de los más altos poderes de decisión y la debilidad de las instituciones que sí entendían la relevancia de estas herramientas, pero que no eran capaces de influir para lograr su aplicación, han sido señaladas como las principales barreras para el uso de estos criterios (Oliva *et al.* 2020).

ESQUEMA 5.5: Esquema simplificado del proceso y actores relevantes en la evaluación para la incorporación de tecnologías sanitarias en España



Fuente: Elaboración propia.

5.5.3. Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias antes y durante la pandemia: el caso de las vacunas

La autorización, evaluación y toma de decisión sobre los programas de vacunación siguen unos criterios específicos. Una vez autorizada una vacuna, la AEMPS en España es la encargada, como con el resto de los medicamentos, de iniciar el proceso para el establecimiento de la posible financiación y precio por parte de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIMP). En el caso de las vacunas, los informes son elaborados por la llamada Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en adelante la Ponencia de vacunas. La Ponencia de vacunas es el organismo técnico de la Comisión de salud pública, y ambas son dependientes del CISNS. La Ponencia de vacunas lleva a cabo evaluaciones científico-técnicas de las vacunas autorizadas y realiza revisiones periódicas de los programas de vacunación apoyándose en la evidencia científica y en la situación epidemiológica de España, y basándose en una serie de criterios establecidos dentro de los cuales se incluye, ya desde 2011, la evaluación económica (Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2011).

ESQUEMA 5.6: Plazos habituales (en meses) vs. plazos covid-19 para el desarrollo, autorización y despliegue de las vacunas

2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
SITUACIÓN HABITUAL																		
Investigación clínica (3.000-4.000 voluntarios)						Evaluación de la EMA (3-6 meses)			Producción a gran escala (6-12 meses)						Vacunación Farmacovigilancia			
COVID-19																		
Investigación clínica (40.00-50.000 voluntarios)																		
				Evaluación de la EMA (evaluación continua)			Vacunación											
				Producción a gran escala (producción a riesgo)			Farmacovigilancia											

Fuente: Elaboración propia basado en AEMPS (2022).

En la práctica, en la mayoría de los casos, los informes de evaluación económica de las vacunas bajo estudio que emplea la Ponencia de vacunas son, a su vez, realizados por la RedETS. Estos informes aplican la metodología estricta de los estudios de coste-efectividad, que en el caso de la evaluación de vacunas es todavía más compleja (Ultsch *et al.* 2016). A continuación, la Ponencia de vacunas propone modificaciones en el calendario común de vacunación y otras estrategias de vacunación, que deben ser posteriormente acordadas por la Comisión de Salud Pública y por el Pleno del Centro Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En el caso de las vacunas contra la covid-19, la situación de emergencia sobrevenida por la pandemia alteró completamente los procedimientos evaluativos y aceleró de manera exponencial los plazos de desarrollo y autorización. No existe ningún antecedente de tiempos tan cortos. El esquema 5.6 muestra la reducción de tiempos en el desarrollo de las vacunas comparando los plazos habituales con los logrados para el caso de las vacunas de covid-19.

Para lograr esta reducción de los tiempos, la evaluación de vacunas frente a la covid-19 se realizó de manera centralizada por la EMA a través del llamado *rolling review* (véase apartado 3.1.4.2 en el capítulo 3), un mecanismo excepcional por el cual las agencias evalúan los datos conforme se van generando. Esta herramienta permitió al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP,

por sus siglas en inglés) de la EMA revisar los datos de los estudios en curso a medida que estos estaban disponibles, en lugar de esperar hasta que todos los ensayos clínicos hubieran concluido para iniciar su labor. Una vez la EMA emitió una evaluación positiva, la Comisión Europea autorizó la comercialización de manera condicional, lo que facilitó la pronta disponibilidad de medicamentos para su uso en situaciones de emergencia.

Como describíamos anteriormente, con la autorización de una vacuna se iniciaría el proceso según el cual se evaluaría la posible financiación y precio por parte de los organismos nacionales. Sin embargo, en el caso de las vacunas covid-19 el proceso fue inverso. La Estrategia Europea de Vacunas (Comisión Europea 2020d) que se presentó en junio de 2020 tenía como objetivo acelerar el desarrollo, producción y utilización de las vacunas en curso, por lo que se establecieron Acuerdos de Compra Anticipada negociados por la Comisión Europea, junto con un equipo de negociación conjunta, en nombre de todos los Estados miembros. La financiación correspondiente procedía del Instrumento para la Prestación de Asistencia Urgente (ESI). Las autoridades presupuestarias, el Parlamento Europeo y el Consejo pusieron a disposición 2700 millones de euros a través del ESI. De esta forma la Comisión financió una parte de los costes iniciales de I+D de los productores de las vacunas a cambio del derecho a comprar un número determinado de dosis a un precio prefijado negociado de manera confidencial por esta Comisión. Europa no fue una excepción. Los acuerdos de compra anticipada fueron realizados por diversos estados, incluyendo Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Israel, etcétera.

Se podría, por tanto, argumentar que en el escenario de urgencia que caracterizó a la pandemia no se aplicaron los procedimientos estándares de evaluación de las vacunas, que deberían incluir una evaluación económica. Sin embargo, lo cierto es que tal evaluación era innecesaria, ya que sus resultados eran obvios. Cada mes que se ganaba en el despliegue de una vacuna se permitía no solo salvar un gran número de vidas y evitar un alto número de casos graves de covid-19, también se ahorraban miles de millones en costes sanitarios, sociales y económicos. Era, por tanto, evidente sin necesidad de realizar una evaluación formal, que la

vacunación masiva de la población contra la covid-19 era una estrategia altamente coste-efectiva.

En resumen, las decisiones de autorización e incorporación de vacunas siguen estrictos procesos evaluativos marcados por plazos determinados para su correcta elaboración. La magnitud de la crisis ocasionada por la pandemia de la covid-19 justificó que estos plazos se vieran acortados y los esfuerzos se centraron en hacer posible la pronta disponibilidad de una vacuna efectiva y segura. Para ello, la EMA y la Comisión hicieron pleno uso de las disposiciones de la legislación de la UE para situaciones de emergencia a fin de acelerar el procedimiento de autorización, garantizando al mismo tiempo que se evaluaban exhaustivamente todos los requisitos en materia de eficacia, calidad y seguridad de la vacuna. El criterio de coste-efectividad no fue obviado; en este escenario era simplemente obvio, tal y como más adelante confirmaron estudios nacionales e internacionales (Castillo *et al.* 2021; López, Hernández y Villalba 2021). Los instrumentos de Acuerdo de Compra Anticipada permitieron además que la fabricación masiva de las vacunas por parte de los productores se iniciara incluso antes de conocer los resultados de los ensayos clínicos, permitiendo que, una vez las vacunas fueron autorizadas, su utilización fuera casi inmediata. Con ello se culminó una empresa con un apremio sin precedentes y a finales de diciembre de 2020 comenzó la vacunación frente a la covid-19 en Europa.

5.5.4. Decisiones de incorporación de tecnologías sanitarias tras la pandemia de la covid-19

Finalizamos este apartado con algunas reflexiones acerca de los aspectos relacionados con los criterios de evaluación y la toma de decisiones sobre la incorporación de tecnologías sanitarias en los que la pandemia posiblemente deje su huella. Por un lado, la crisis de la covid-19 ha dejado patente la capacidad de los organismos europeos para afrontar situaciones de emergencia y aplicar los instrumentos que les permiten acortar plazos sin menoscabar las garantías de calidad, seguridad y efectividad de las tecnologías autorizadas. Pese a que estas herramientas se justificaron por el contexto de emergencia sanitaria sobrevenida con la pandemia, cabe preguntarse si la aplicación de estos mecanismos

o mecanismos similares se emplearán en otros contextos permitiendo acortar los plazos para la autorización de medicamentos y otras tecnologías sanitarias en el futuro. Herramientas como la evaluación continua o los acuerdos de compra anticipada centralizados han demostrado, en el caso de las vacunas frente a la covid-19, su gran aportación a la resolución de la crisis sanitaria.

Por otro lado, señalábamos que no fue necesario analizar formalmente el criterio de coste-efectividad previamente a la vacunación masiva frente a la covid-19 realizada durante el transcurso de 2021. Sin embargo, los escenarios que caracterizan a la etapa pospandemia, con incidencia bajas, repercusiones sanitarias más leves y costes sociales y económicos muy inferiores, hacen posiblemente muy necesaria la consideración de este criterio en el diseño de las futuras estrategias de vacunación que se planteen. La posibilidad de incorporar la vacuna frente a la covid-19 de forma anual en el calendario de vacunación, los grupos de edad a los que esta vacuna debe ir dirigida, y la vacuna concreta que deba ser administrada, son decisiones que se deberán adoptar siguiendo los procedimientos de financiación y fijación de precios previos a la pandemia. Por tanto, sería de esperar que las decisiones de incorporación asociadas a las vacunas covid-19 que se tomen en contextos donde no apremie una crisis sanitaria vuelvan al carril evaluativo de los procedimientos estándares. Estos deben garantizar la consideración del criterio de coste-efectividad, reconociendo que si su análisis formal no fue considerado anteriormente fue debido a la obviedad de su cumplimiento, y no al desinterés sobre esta dimensión. De hecho, los enormes costes económicos de la pandemia junto con los devastadores costes humanos, han sido los argumentos utilizados por todos los organismos para justificar la premura de la incorporación de las vacunas, lo que pone de manifiesto la importancia de ambas dimensiones en la toma de decisión.

Por último, y relacionado con el punto anterior, la consideración implícita de los costes sociales y macroeconómicos en la toma de decisión sobre el manejo de la pandemia abre la puerta a plantearse si estas consideraciones deben ser incorporadas formalmente en la evaluación económica de todas las tecnologías sanitarias. Junto con estos aspectos destaca también la consideración implícita, y en algunos casos explícita, que se realizó para aplicar

criterios de equidad, así como la consideración de los impactos en el bienestar de la población que van más allá de los estrictamente relacionados con la salud. La magnitud de los impactos en estas dimensiones durante la pandemia es muy superior a la esperada en cualquier otro contexto de evaluación, lo que posiblemente haya sido la causa por la que no se ignoraron tales consideraciones en el caso de la covid-19. Sin embargo, en menor escala, la práctica totalidad de tecnologías sanitarias tiene repercusiones sociales y económicas que recaen fuera del sector sanitario, así como implicaciones distributivas e impactos que van más allá de la salud, pero estas dimensiones son a menudo ignoradas en la evaluación. Los estudios de coste-efectividad tradicionales que adoptan únicamente la perspectiva del sector sanitario y miden los resultados de las tecnologías sanitarias en términos exclusivamente de los efectos que estas tienen sobre la salud de las personas a las que va dirigida ignoran, por tanto, una serie de aspectos relevantes que la escala descomunal de la pandemia ha puesto sobre la mesa. Por tanto, sería de esperar que prosperen las diferentes propuestas que abogan por ampliar el marco evaluativo del ACE para dar cabida a esta serie de factores y dimensiones.

5.6. Ciencia y política. El papel de los expertos

Durante la pandemia, sobre todo al principio, no ha sido infrecuente ver políticos que comparecían ante los medios de comunicación flanqueados por científicos o expertos en salud pública (imagen 5.1). El mensaje era obvio: la política está «siguiendo la ciencia». El objetivo, también: anclar las medidas adoptadas (o no adoptadas, ya que podían variar en pocas semanas, incluso días) sobre la confianza de la población en la ciencia y en los científicos que, en general, es mayor que la depositada en los políticos, especialmente en países muy polarizados. Tampoco ha sido infrecuente ver políticos con bata blanca o equipo de protección personal en laboratorios y centros de investigación (imagen 5.2). Aun así, desconcertaba un tanto que las medidas fueran diferentes en distintos países (¿la «ciencia» británica podía ser tan diferente a la alemana o la española?).

IMAGEN 5.1: Expertos acompañando comparecencias públicas de políticos durante la pandemia en España, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos



«Seguir la ciencia», «seguir el consejo de los expertos», «tomar decisiones sobre la base de un riguroso análisis de la evidencia científica» y frases similares han sido repetidas hasta la extenuación desde la política. Incluso se ha anunciado una nueva era de *evidence based politics* en la que las decisiones políticas se basarían en la asesoría de científicos, expertos en salud pública, en cambio climático o en las disciplinas asociadas a cada problema (Tanne 2021). Lo que es innegable es que estas frases también se han usado para excusar decisiones difíciles, sujetas a alta incertidumbre (también para la ciencia) o simplemente controvertidas (Van Dooren y Noordegraaf 2020). En parte porque la toma de decisiones en las crisis tiene (casi) siempre algún componente político, en parte porque algunas eran propiamente políticas. El «haremos lo que digan los expertos» envía a la población una señal de traslado de la responsabilidad en las decisiones (y sus posibles consecuencias) desde los políticos hacia los expertos.

España no ha sido un caso aislado en el uso (y abuso) del recurso a los *expertos*, común, lógicamente, en prácticamente todos los países (Colman *et al.* 2021; Hillmer *et al.* 2021; Weingart,

IMAGEN 5.2: Presidentes de gobierno de diversos países (Alemania, Reino Unido, China, España, Estados Unidos y Francia) en centros de investigación durante la pandemia



van Schalkwyk y Guenther 2022). Y tampoco es una novedad. Hemos tenido otras crisis y no es la primera vez que recurrimos a la asesoría de expertos. Pero esta vez parecía que no íbamos a tener suficientes expertos para tanto comité. La pandemia ha llenado como nunca las administraciones publicas de comités científicos, comités asesores, «ponencias» y grupos de trabajo (aun con filosofías, estructura, funciones, composición, transparencia y visibilidad muy diversas, tanto entre CC. AA. como entre países; Hadorn *et al.* 2022). Y los medios también se han llenado de opinión (más o menos) experta, en un modelo de comunicación que parece extenderse en el tiempo a otras emergencias, con la aparición televisiva de vulcanólogos, ucraniólogos, inflacionólogos y cualquier otra

temática en la que un *experto* pueda diferenciarse mínimamente de un tertuliano.

Por lo demás, la necesidad de la asesoría de expertos en una emergencia es obvia. Más todavía si la crisis (y sus soluciones) tiene significativos componentes de base científica (y una pandemia por un nuevo virus los tiene) y, además, incorpora una importante incertidumbre sobre la extensión, importancia e impacto del problema y de las posibles soluciones. Aun reconociendo errores y problemas, la aportación de los expertos durante la pandemia debe ser valorada muy positivamente. Al menos, más positivamente que la alternativa de no contar con ellos. La pandemia ha ilustrado la importancia de la ciencia en la orientación correcta de (algunas) de nuestras estrategias políticas.

Pero también ha mostrado las limitaciones de esta aproximación, ofreciendo una oportunidad única para visualizar la complejidad de las relaciones entre ciencia y política, incluyendo la pregunta de si es posible (o no) establecer una rígida línea de separación entre ambas (entre asesoría científica y toma de decisiones) como se ha propuesto (Godlee y Looi 2020) y discutido (McKee *et al.* 2022). Esta separación parece especialmente enmarañada cuando las decisiones deben considerar, más allá de factores biológicos y epidemiológicos, aspectos económicos y sociales. También cuando las interrogaciones a las que van a intentar responder los expertos —y los propios expertos— son seleccionadas por los políticos, cuando la opacidad sobre preguntas y debates es la regla y cuando la independencia y la autonomía de los expertos es limitada (Jarman *et al.* 2022).

5.6.1. ¿Quiénes son los expertos? ¿Cómo vivieron su participación en comités gubernamentales?

Durante la pandemia, hemos visto diversos tipos de expertos. O, quizás mejor, diversos roles de experto, ya que la misma persona podía ejercer varios roles. Esquematizando mucho, en España —y probablemente en otros países (Cassola *et al.* 2022)— hemos encontrado tres perfiles de expertos: el funcionario, el académico y el técnico.

Los expertos *funcionarios* han sido fundamentalmente cargos de los departamentos de salud pública de ministerios o admi-

nistraciones regionales (típicamente, y para España, directores generales, subdirectores, jefes de servicio). Además de tareas de soporte de información y asesoría a sus respectivos gobiernos, han participado en los comités, ponencias o grupos de trabajo oficiales (interdepartamentales, nacionales e internacionales), en general como parte de las funciones de su cargo público. Adicionalmente, han tenido un papel central en la gestión cotidiana de la salud pública o de la atención sanitaria pública durante la pandemia.

El asesoramiento de estos expertos abarcó cuestiones técnicas diversas (de salud pública, asistenciales, sociosanitarias, etc.), pero también cuestiones políticas (aunque raramente partidarias). De hecho, estos expertos eran los encargados de operativizar las estrategias sobre las que estaban asesorando. Aunque ocasionalmente han contado con el mandato de su organización para elaborar informes, emitir opiniones «independientes» o participar en actividades de comunicación a la población, en la práctica (y más allá de participar en algún comunicado oficial) han mantenido un perfil muy bajo en la comunicación pública o en la abogacía de salud pública y un notable entendimiento (por acción u omisión) con sus respectivos gobiernos.

Los expertos *académicos* procedían fundamentalmente de las universidades, de centros de investigación biomédica o de los servicios sanitarios asistenciales. En este último caso, sobre todo hospitalarios. Epidemiólogos, microbiólogos, virólogos, inmunólogos, neumólogos, intensivistas y pediatras han sido los perfiles principales. Pese a alguna excepción, ha sido obvio el componente «biologicista», tendiendo a dejar de lado los aspectos sociológicos y económicos de la pandemia o de las medidas adoptadas para su control. En muchos casos han formado parte de comités asesores y grupos de trabajo, más o menos formales, pero también han actuado como portavoces de sociedades científicas y de forma individual (en su propio nombre).

En ausencia de portavoces científicos de las administraciones sanitarias, han sido muy buscados por los medios y han jugado un papel central en la comunicación pública. En algunos casos han actuado con un alto grado de independencia, contradiciendo en ocasiones estrategias gubernamentales que se suponían apoyadas por otros expertos (por ejemplo, la obligatoriedad de mascarillas

al aire libre, la pauta heteróloga en la segunda dosis de la vacuna de AstraZeneca, el inicial corto tiempo de separación entre dosis de vacuna en las personas que habían sufrido la infección, algunos usos del certificado de vacunación y otros). Pero también, especialmente los que formaban parte de «ponencias» del Consejo Interterritorial o comités formales, han tendido a limitar la confrontación directa con las recomendaciones gubernamentales, esforzándose en evitar deteriorar la confianza de la población en las autoridades sanitarias. Su papel en la gestión cotidiana de la pandemia ha sido limitado, aunque probablemente han tenido influencia en la adopción (o modificación) de algunas estrategias.

El experto *técnico* podía proceder del mundo académico y científico, pero también del mundo empresarial. En general, han informado sobre cuestiones concretas propias de su área de conocimiento (por ejemplo, aguas residuales, mascarillas, ventilación, filtros de ventilación, etc.) pero también sobre aspectos no sanitarios (sectores económicos, transporte, etc.), en algunos casos bajo contratos de asesoría, consultoría o prestación de servicios. En algunos países —Francia o Reino Unido— su papel ha sido significativo, con importantes contratos de asesoría, en muchos casos opacos. Su papel en la comunicación y en la abogacía de salud pública ha sido muy limitado ya que, en general, sus propios contratos incluían cláusulas de confidencialidad.

Algunos estudios cualitativos (ninguno en España) han descrito la experiencia de los expertos (sobre todo académicos) que han vivido el «abrazo del oso» de la participación en comités científicos gubernamentales durante la pandemia (Colman *et al.* 2021; Vickery *et al.* 2022). Los aspectos de más interés (que ocasionalmente son contextuales a diferentes países) de estas experiencias incluyen:

- Dificultades para lidiar con la naturaleza dinámica de la evidencia, con rápida (y masiva) generación de información científica (en muchos casos de baja calidad), con dificultades para mantenerse al día y evaluar la calidad de la nueva evidencia y adaptabilidad a su contexto concreto.
- Presión pública y política, con constricciones de tiempo, apremiando a generar recomendaciones con evidencia limitada o inconclusiva (y discutible por otros colegas).

- Trabajo en comités multidisciplinares, que tiende a ser muy bien valorado por los expertos. Algunos expertos (sobre todo ciencias sociales) consideran que su disciplina (y su asesoría) eran subestimadas respecto a las disciplinas biomédicas, en parte por diferencias en el concepto de evidencia entre disciplinas (minusvaloración de métodos sociales), pero también que las relaciones mejoraron a lo largo del funcionamiento de los comités.
- Mejora de la colaboración entre gobierno y científicos, con mayor influencia de la ciencia en la definición de estrategias. Pero no siempre se adoptaron (o no se adoptaron a tiempo) las recomendaciones propuestas y muchas decisiones políticas se presentaron al público como recomendaciones de los expertos (uso de los expertos para justificar decisiones impopulares). Necesidad de una mayor transparencia (ejemplo: publicación de las actas de las reuniones).
- Dificultades de comunicación con los políticos debido a que la mayoría no proceden de carreras de ciencias básicas o biomédicas sociales y no tenían experiencia en sus procesos y métodos. Este aspecto fue mejorando en el tiempo, tanto porque los políticos ganaron en capacidad de comprender el lenguaje científico, como porque los expertos mejoraron sus habilidades de comunicación con personas no expertas.
- Indefinición de los límites de la asesoría, con expertos que asumen un papel estrictamente asesor (la toma de decisiones es responsabilidad del Gobierno) y otros frustrados cuando no se adoptan sus recomendaciones. Dificultades para mantener equilibrios cuando hay desacuerdo con las decisiones adoptadas. Tendencia a no criticar públicamente las decisiones en desacuerdo para mantener la buena relación con los gobiernos y una actitud constructiva que no minara la autoridad de las administraciones sanitarias.
- Dificultades para desarrollar una relación productiva con los medios de comunicación y transmitir mensajes comprensibles y científicamente exactos. Dificultades para comunicar matices (cuando los medios requerían dibujar panoramas en «blanco y negro»), y para comunicar tanto cambios

- en estrategias (por nuevas evidencias) y como la presencia de incertidumbre en la toma de algunas decisiones.
- Exceso de exposición pública, con aparición de situaciones de «acoso» y mensajes negativos (sobre todo en redes sociales), incluyendo amenazas de muerte como en el caso de Anthoni Fauci en Estados Unidos.

5.6.2. Controversias y posibles aprendizajes

El asesoramiento de los gobiernos por científicos, sanitarios y otros «expertos» durante la pandemia ha tenido aspectos muy positivos y, también otros que han sido objeto de controversia. Los problemas señalados, tanto en España como en Europa y otros países (Bruat *et al.* 2022; Brusselaers *et al.* 2022; Jarman *et al.* 2022), se refieren a su composición más o menos pluridisciplinar (Koppl 2021), a la transparencia (Weinkle 2022), la limitada autonomía e independencia de muchos de los expertos y, también, y relacionado con los anteriores, a la calidad del asesoramiento (Freedman 2020; Cooper, Dimitriou y Arandjelović 2021; Evans 2022; McKee *et al.* 2022).

El Gobierno de España ejemplificó buena parte de estos problemas con las cortinas de humo y el barullo que creó en torno a la existencia de un comité de expertos en la desescalada, finalmente negada por el Ministerio de Sanidad tras una denuncia de Maldita.es al Consejo de Transparencia (Maldita.es 2020a) amparándose en la Ley de Salud Pública de 2011 que, entre otras cosas, exige la publicidad de la composición (y conflictos de intereses) de los comités o grupos que efectúen recomendaciones de salud pública. La aclaración del Gobierno resultó en siete comités, de los que solo dos habían hecho pública su composición (el resto estaban integrados por funcionarios), solo dos habían publicado algún informe (en algún caso con mucho retraso) y ninguno había publicado sus actas (Maldita.es 2020b). Por contraste, la mayor parte de las CC. AA. hicieron públicos desde el principio la composición de sus comités, aunque raramente sus informes (si es que los hicieron) o sus actas.

Se ha argumentado que la falta de transparencia en la composición de los comités evita presiones sobre sus miembros (Maldita.es 2020a). Quizás. Pero se hace a costa de generar desconfianza en su

propia existencia (de hecho, muchos supuestos comités asesores acabaron por ser grupos de trabajo de la propia Administración), de los conocimientos de sus miembros para ejercer esta asesoría y de su autonomía e independencia.

La composición de los comités y la selección de sus miembros también es relevante. En cuanto a la composición, se ha criticado el dominio de los expertos biomédicos. No tanto porque los aspectos biomédicos no fueran importantes, sino por la minusvaloración de los aspectos sociales. Durante una pandemia, conocer las necesidades, opiniones y comportamientos de la población es probablemente tan importante o más que conocer al virus o la enfermedad. En cuanto a la selección, la norma ha sido la designación directa por los respectivos gobiernos. Sin duda ha sido acertada en la mayor parte de los casos y buena parte de los conocidos son expertos de primer orden en sus disciplinas. Al tiempo, no deja de levantar recelo la sensación de que otros se eligieron por afinidad. Quizás una mayor participación social en esta selección y la inclusión de discrepantes pueda ser de interés. Por ejemplo, los comités que incluían científicos que desde el inicio de la pandemia —y contra la opinión de otros expertos, de gobiernos y de la propia Organización Mundial de la Salud— defendían la transmisión por aerosoles, incorporaron antes la importancia de las mascarillas y la ventilación.

En este sentido, la autonomía e independencia de los expertos es también importante. La autonomía es esencial para que los comités —que en muchos casos cuentan con información científica de última hora— se hagan preguntas propias (no solo las que han planteado desde los gobiernos). La independencia, para ofrecer respuestas desde las evidencias y el conocimiento, más allá de la conveniencia de las autoridades. Eso no quiere decir que los expertos no puedan proceder de la propia Administración, que en muchos casos —especialmente los procedentes de salud pública y centros asistenciales— podían tener un conocimiento mucho más profundo de la realidad que los expertos académicos. Pero incluso estos expertos deben contar con «carta libre» en los comités de asesoramiento. En este sentido, puede ser útil considerar la experiencia de «agencias» de salud pública independientes en algunos países, aunque algunas —como los Centers for Disease Control and Prevention

(CDC) de Estados Unidos durante la Presidencia Trump— hayan sufrido una enorme presión que ha dificultado el ejercicio de esta independencia y su propia tarea.

La publicación de las actas de estos comités —en especial de las preguntas planteadas por los gobiernos y las respuestas ofrecidas por los comités— parece también relevante para que los ciudadanos puedan diferenciar entre los aspectos científicos y técnicos en la toma de decisiones.

Finalmente, cabe hablar de la propia calidad del consejo. La formulación de políticas durante la pandemia (Greenhalgh y Engebretsen 2022) se caracterizó —no siempre, pero en muchas ocasiones— por un exceso de *cientificismo* (una confianza y dependencia casi exclusiva para generar respuestas y soluciones), de reduccionismo (simplificar problemas complejos y ofrecer soluciones aún más simples), descontextualización (con generalización de experiencias y traslado de soluciones a contextos diferentes), cierto elitismo científico, el recurso a una epistemología excluyente (gama limitada de métodos científicos y polarización entre disciplinas). Es posible que aproximaciones científicas más pragmáticas, con más diálogo entre disciplinas, permitan actuar más rápidamente en situaciones de incertidumbre (Greenhalgh y Engebretsen 2022).

5.7. Conclusiones

La gestión de la pandemia desde el punto de vista macro (gestión de la política sanitaria), meso (gestión de centros sanitarios) y micro (gestión clínica asistencial) ha impuesto cambios drásticos y decisiones complejas. De las acciones emprendidas por las autoridades sanitarias la más determinante fue, sin duda, la declaración del estado de alarma y la consiguiente recentralización de las competencias sanitarias. Bajo la recentralización se impusieron medidas altamente restrictivas, como el confinamiento domiciliario, de manera uniforme en regiones con situaciones epidemiológicas muy diversas. Sin embargo, durante la desescalada y en las sucesivas oleadas de la pandemia gestionadas fuera del paraguas del estado de alarma, la situación fue inversa: autoridades territoriales

definían y aplicaban paquetes de medidas de manera desigual, incluso ante situaciones muy similares de gravedad. En este último escenario, dos medidas fueron determinantes en todo el territorio nacional: las estrategias de test, rastreo y aislamiento y la campaña de vacunación.

Más allá de las directrices y acciones emprendidas desde las administraciones centrales y regionales, todos los centros sanitarios del SNS implantaron cambios drásticos en la gestión. A través de entrevistas en profundidad hemos conocido cómo en muchos centros hospitalarios la pandemia actuó como un revulsivo que potenció la colaboración entre diversos perfiles profesionales —asistenciales y de gestión—, así como la cooperación entre servicios hasta ese momento desvinculados o incluso enfrentados. La mayor autonomía de la que se dotó a los centros, la flexibilización de procesos, la irrupción de liderazgos y el auge del profesionalismo facilitaron enormemente la gestión de la pandemia y condujeron a una reorganización asistencial sin precedentes. La digitalización y la telemedicina fueron grandes aliados en este proceso, y se incluyen dentro de los cambios acaecidos por la pandemia que se espera que permanezcan y continúen expandiéndose. Sin embargo, una parte importante de los cambios en la gestión hospitalaria ocasionados por la crisis sanitaria se han desvanecido con el tiempo, en gran parte debido a la vuelta de trabas burocráticas, al marcado agotamiento de los profesionales sanitarios y a una latente prioridad para gestores y profesionales de volver al antiguo marco confortable. A todo esto, se une el hecho de que se haya desaprovechado, por el momento, la oportunidad de realizar reformas de amplio calado en la gestión.

Contrastando con el panorama alentador de los cambios iniciales implantados en los hospitales, la pandemia encontró una atención primaria debilitada, caracterizada por una marcada rigidez, por el escaso reconocimiento para ejercer la gestión y por una acuciante falta de recursos. Sin embargo, dentro de este contexto coyuntural de la AP en España, se ha destacado que fueron muchos los centros de salud que llevaron hasta el extremo el escaso margen para implantar cambios. Las personas entrevistadas han coincidido en abogar por una reforma en profundidad de la AP que permita mayor autogestión, desburocratice y aporte más valor a los

actos de los profesionales de AP y les permita asumir funciones esenciales como la atención comunitaria, domiciliaria, de pacientes terminales y a las personas en residencias de mayores y otros centros residenciales.

A través de la exploración de bases de datos y la información cuantitativa existente hemos analizado la respuesta a la crisis sanitaria en términos de inversiones económicas del Estado y las CC. AA. El análisis de los importes de los contratos licitados por entidades del sector público, muchos de ellos realizado a través de la vía de emergencia, nos ha permitido explorar en detalle la inversión por tipo de recurso y analizar las variaciones geográficas. Encontramos que la partida que con diferencia más se incrementó fue la relacionada con equipamiento médico y productos sanitarios, que se vio multiplicada por seis entre 2019 y 2020. Las compras en esta partida experimentaron además una elevada centralización, pasando a ser responsabilidad de la AGE más del 50% del importe total licitado, cuando el papel del Estado en la compra de estos recursos era prácticamente nulo con anterioridad a la pandemia. Las compras de productos farmacéuticos aumentaron en una cantidad muy inferior, y las proporciones, de hecho, se invierten. Mientras que en 2019 el importe de las licitaciones asociadas a medicamentos doblaba al de las licitaciones en equipamiento y productos sanitarios, en el año 2020 la relación es la opuesta. Por último, el análisis de los importes de las licitaciones relacionadas con los sistemas de información y servicios de TI pone de manifiesto el esfuerzo de las administraciones sanitarias para emprender la necesaria digitalización, siendo estas las que experimentan una mayor subida frente al resto de órganos contratantes. En cuanto a la inversión en recursos humanos, con la pandemia se dispusieron varias vías legales para contratar de forma extraordinaria a personal que no cumplía los requisitos estándares para atender las necesidades extraordinarias. La falta de personal disponible limitó en la práctica las contrataciones.

Los procesos de decisión de incorporación de tecnologías sanitarias se han visto también alterados con la pandemia. En particular, en la secuencia autorización, decisión de cobertura y precio de las vacunas covid-19 se revirtió totalmente el orden, estableciéndose acuerdos de compra anticipada bajo una negociación

conjunta europea. Se podría, por tanto, argumentar que en la pandemia no se aplicaron los procedimientos estándares de evaluación de las vacunas, que deberían incluir una evaluación económica. Lo cierto, sin embargo, es que tal evaluación era innecesaria ya que sus resultados eran evidentes: la vacunación masiva de la población contra la covid-19 era claramente una estrategia altamente coste-efectiva bajo una perspectiva sanitaria y social.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Situación de partida

Cuando estalló la pandemia, en España había una percepción generalizada de que la sostenibilidad financiera del sistema de salud, entendida como la capacidad de acumular recursos suficientes para afrontar los retos tecnológicos y demográficos, estaba amenazada. Coincidiendo más en diagnóstico que en tratamiento, diversos informes habían identificado reformas estructurales pendientes, de financiación y cobertura pública, organización de la asistencia sanitaria, políticas de salud y gobierno de la sanidad.

La crisis anterior, iniciada en 2008, se había afrontado imponiendo medidas de austeridad y planes de estabilidad, cuyo propósito era reducir el gasto sanitario público más que promover reformas en profundidad. En 2019, el gasto sanitario público no había recuperado todavía la participación en el PIB previa a la crisis. En la década desde 2009 hasta 2019, el gasto sanitario público nominal había aumentado un 8%, el gasto privado un 38%. Las divergencias territoriales en gasto sanitario per cápita se habían agrandado y el gasto hospitalario público, a diferencia del de atención primaria, había aumentado su participación sobre el total, sobre todo, propulsado por la farmacia hospitalaria. Una última característica del gasto sanitario público en la década prepandemia fue la caída de la inversión frente al gasto corriente y la obsolescencia de los equipos de tecnología médica. La red sanitaria privada estaba creciendo y concentrándose a buen ritmo, y las familias aumentaban su aseguramiento voluntario.

En cuanto a recursos humanos para la salud, en 2019 había importantes retos pendientes: superar las ineficiencias causadas por el carácter funcional de las relaciones contractuales, promover

relaciones laborales más flexibles, desarrollar sistemas retributivos para mejorar la productividad y el cumplimiento de objetivos, reducir la inestabilidad laboral, y diseñar una regulación de compatibilidad público-privada transparente. El Estatuto Marco de 2003 es disfuncional para la sanidad pública del siglo XXI, enfrentada a una dura competencia por comparación con los proveedores privados. La planificación de profesionales sanitarios necesita del Registro Estatal de Profesionales Sanitarios, creado sobre el papel en 2012 tras largos años de preparación, pero todavía no disponible.

A nivel macro, la pandemia puso de manifiesto contradicciones y déficits en la arquitectura institucional del sistema de salud español, y una débil institucionalización. Además, en la práctica han faltado, o han funcionado mal, órganos de gobernanza capaces de coordinar los niveles competenciales del Estado, CC. AA. y administraciones locales. Dentro de un mismo nivel territorial, también ha fallado la conexión entre las estructuras de salud pública y de atención primaria. La salud pública en particular necesita una nueva gobernanza, y el diseño del Centro Estatal de Salud Pública es una oportunidad que conviene aprovechar.

6.2. Covid-19: necesidades nuevas y urgentes

La inesperada y exógena pandemia, que trajo consigo necesidades nuevas y urgentes, pilló al país desprevenido sin planes de contingencia para catástrofes globales, ni hojas de ruta, protocolos o materiales de protección individual y con unas infraestructuras hospitalarias, en particular respiradores, adecuadas para situaciones normales pero insuficientes en tiempos de emergencia pandémica. La pandemia alteró radicalmente los mercados, exigiendo reacciones rápidas. Dada la falta de tratamientos médicos efectivos, se recurrió a medidas antitransmisión no farmacológicas: el estado de alarma con confinamiento domiciliario, que se impuso desde el 14 de marzo al 21 de junio de 2020.

Los esfuerzos por reforzar la sanidad se reflejaron en el aumento del gasto sanitario público consolidado del 12% en 2020, el doble que en 2019 y cuatro veces más que en 2017, con importantes

incrementos en gastos de capital, consumos intermedios, y reforzando las compras centralizadas. De hecho, el «Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia» incorpora una partida adicional para inversión en equipos de alta tecnología entre 2021 y 2022 cuyo volumen representa más del 70% de todo el Componente 18 («Renovación y ampliación de capacidades del Sistema Nacional de Salud»).

La necesidad repentina y extraordinaria de recursos humanos se afrontó con contrataciones urgentes, ampliando los criterios de captación a estudiantes a punto de finalizar, personal jubilado y profesionales del exterior. La Unión Europea asumió desde el principio un papel activo en la capacitación de profesionales para tratamientos intensivos de pacientes covid. Esta adaptabilidad, y las ventajas de las acciones conjuntas para Europa, están entre las lecciones aprendidas. El profesionalismo ha conseguido la necesaria plasticidad de la atención hospitalaria y en atención primaria, supliendo las carencias de unas estructuras administrativas rígidas, obsoletas e inadecuadas para un sector tan dinámico.

Los primeros meses de pandemia pusieron en evidencia la enorme vulnerabilidad de las residencias en España. Hasta octubre de 2020, el 63% de todas las muertes asociadas a la covid-19 en España podrían haber sido en residencias de mayores. La experiencia con la covid-19 ha convertido en un reto para el país la necesidad de repensar la regulación, control y organización de las residencias.

La pandemia ha sido una crisis de salud pública con gran impacto posterior en otros ámbitos como el económico o social, cuyas consecuencias tardarán en superarse. Ha provocado directa o indirectamente una caída de más del 11% del PIB español en 2020, muy desigualmente distribuida por territorios, niveles de renta y grupos socioeconómicos. Pero el gasto sanitario público directo extraordinario de la covid en ese primer año de pandemia apenas ha representado el 19,6% del gasto público total de la covid. Nunca la economía había dependido tanto de la sanidad y la salud.

En cuanto al coste en salud, en España la esperanza de vida al nacer en 2020 ha retrocedido hasta los niveles de 10 años atrás (de 84 años a 82,4 años), mientras el conjunto de la UE27 ha retrocedido solo cinco años, hasta los niveles de 2015.

En España, el impacto en salud y el impacto económico (pérdida de PIB) en las CC. AA. en 2020 no presentan una asociación directa, a diferencia de lo que muestran las comparaciones internacionales.

6.3. Covid, ciencia y datos

Con la aparición de la covid-19 se hizo necesario un abordaje científico urgente y pluridisciplinar. La respuesta científica debería incrementar rápidamente el conocimiento de la pandemia desde diferentes disciplinas, biomédicas (en las áreas de epidemiología, diagnóstico, vacunación, tratamiento y rehabilitación), veterinaria, ingenierías, física, química, ciencias de datos, ciencias sociales y ciencias de la comunicación social. El reto científico era doble, comprender al virus y comprender los comportamientos de las sociedades que lo sufrían, para diseñar intervenciones efectivas sobre el control de la transmisión y el manejo de los infectados.

La investigación en salud avanzó en sus tres grandes bloques: investigación básica (experimentación para conocer y comprender las bases biológicas de la salud y la enfermedad en humanos); investigación clínica (con datos de ensayos clínicos y observacionales, para dar soporte a las decisiones clínicas diarias de manejo de pacientes: qué hacer, a quién, cuándo, por quién y cómo); e investigación poblacional. Esta última incluye un amplio rango de disciplinas y da soporte, mediante evidencias, a las decisiones en salud pública, en políticas de salud y de servicios de salud y a la gestión sanitaria y la gestión clínica. Aunque se diferencien esos tres bloques, prácticamente toda investigación en salud tiene afán traslacional, pues intenta reducir la distancia entre lo que sabemos (evidencia científica) y lo que hacemos (práctica diaria).

Conviene no asimilar innovación y «hacer cosas nuevas». Desde la perspectiva social, innovar en salud es, sobre todo, aportar valor (salud, bienestar, calidad de vida, etc.) a los pacientes, a la población y a la sociedad. A veces, se consigue con nuevos tratamientos; otras, aplicando tratamientos conocidos para nuevas indicaciones (aspirina para prevenir el infarto) o reduciendo la distancia entre eficacia (resultados del ensayo clínico con pacientes seleccionados)

y efectividad (resultados en poblaciones reales). La eficacia contra la infección de las diferentes vacunas covid es muy heterogénea, pero la efectividad lo es mucho más, porque depende de la tasa de vacunación poblacional. Un ejemplo lo encontramos comparando Israel con Portugal o España. En Iberia, la efectividad vacunal es mayor que en Israel, habiendo utilizado vacunas menos eficaces.

La distancia entre eficacia y efectividad se reduce también con innovación organizativa y con una buena gobernanza de los servicios sanitarios, es decir, mejorando la calidad de las organizaciones y del sistema sanitario. Esa calidad está detrás de las diferencias entre CC. AA. en tasas de vacunación covid conseguidas, como se detalla en el apartado 2.1.

Las campañas de vacunación covid se han sustentado en innovaciones organizativas muy visibles en nuestro país, de las que aprender para el futuro, que incluyen la información y comunicación de salud pública, las formas de organizar la vacunación masiva (vacunódromos, citas por SMS, etc.), la priorización por grupos de riesgo, el registro poblacional y los certificados de vacunación.

Desde el inicio de la pandemia se sabía que disponer de buenos datos y sistemas de información sería esencial, no solo para la toma de decisiones por parte de los gobiernos, sino también para informar al ciudadano sobre el control y manejo de la pandemia. De hecho, la disponibilidad de datos de calidad es uno de los signos de sistemas de salud maduros.

Los avances en los datos y en su modelización han sido impresionantes, con información en abierto, continua y detallada, casi en tiempo real, útil para decidir cómo y dónde actuar. El panel de datos covid-19 del Center for Systems Science and Engineering de la Johns Hopkins University (JHU) ya estaba operativo y actualizado en tiempo real en enero de 2020. Incluso con definiciones heterogéneas, la disponibilidad de datos de contagios, hospitalizaciones, test, restricciones y vacunaciones han permitido comparaciones territoriales impensables solo un lustro atrás. También se lograron avances muy notables en la estandarización metodológica. Así, ya en abril de 2020, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) junto con la OMS se coordinan con el EuroMomo para establecer los primeros indicadores

de «exceso de mortalidad», para los Estados miembros de la Unión Europea. Aunque no mide directamente fallecimientos «por» o «con» covid, estima el exceso de mortalidad por todas las causas por semana. En plena pandemia, la principal causa de fallecimiento, directa o indirecta (por desatención sanitaria de otras enfermedades), era la covid. También se empezaron a publicar medidas estandarizadas, internacionalmente comparables, de respuesta de los gobiernos a la pandemia (restricciones a la movilidad, cierre de escuelas, etc.). Destacamos la del ECDC junto con el Joint Research Centre en Bruselas, para 30 países europeos, y la de la Universidad de Oxford (*stringency index*) para prácticamente todos los países del mundo. Por su parte, la OCDE mantiene un Panel de Recuperación covid-19, con seguimiento de los países en cuatro dimensiones (Fortaleza, Inclusiva, Verde, Resiliente).

En España hemos ido aprendiendo, y mejorando con el tiempo la vigilancia epidemiológica, y hemos estandarizado los indicadores. Para un sistema tan descentralizado, no resultaba tarea fácil. Los criterios de contabilización de los casos cambiaron el 11 de mayo de 2020, por lo que no hay series homogéneas desde el inicio de la pandemia. Esto, que algunos han considerado una deficiencia del sistema de información, denota, sin embargo, mejoras y adaptaciones a las necesidades sobrevenidas y al mayor conocimiento del problema, por lo que otros lo consideran una fortaleza. Desde marzo de 2022, se dejaron de publicar datos diarios de contagios, y se monitorizan únicamente los casos en mayores de 60 años. Los datos de incidencia no son comparables a lo largo del tiempo, por la escasez de tests en los primeros meses (las tres primeras rondas del estudio de seroprevalencia de 2020 determinaron que el sistema sanitario apenas había detectado el 9,75% de los casos). Sirven para seguir la evolución a corto plazo, no para comparar oleadas. Además, había una gran heterogeneidad entre CC. AA. en la capacidad de detectar casos.

En España, la pandemia ha provocado un proceso evolutivo de aprendizaje en diferentes ámbitos. Uno de ellos es la coordinación de medidas y de respuestas, como las «Actuaciones de Respuesta Coordinada para el control de la transmisión de covid-19», por el Consejo Interterritorial del SNS desde octubre de 2020 hasta 2022. Los indicadores para la gestión del riesgo,

popularmente llamados semáforos, tenían como objetivo proponer criterios comunes de interpretación de los indicadores básicos, con el fin de detectar niveles de riesgo para la población. Dichos semáforos iban variando a medida que lo hacía la pandemia y el proceso de vacunación de la población, adaptándose a las necesidades del momento. Este ha sido uno de los puntos fuertes de la gestión de la pandemia.

La información útil para monitorizar la evolución de la pandemia en tiempo real (el *nowcasting*) provenía de fuentes muy diferentes y su recogida y tratamiento se ha ido depurando y estandarizando a lo largo del tiempo. Es el caso de los análisis de aguas residuales para detectar ARN viral. En España, desde julio de 2020 se publican los datos de una muestra de estaciones depuradoras. En marzo de 2021, la Comisión Europea recomendó un enfoque común para vigilar la presencia del SARS-CoV-2 y sus variantes en las aguas residuales de los países de la unión (UE 2021/472).

La monitorización de los indicadores económicos afectados por la pandemia se ha llevado a cabo por el INE (panel de Datos Económicos) y por diversos organismos de las CC. AA. Con la pandemia, el INE ha profundizado en su «estadística experimental» que representa un gran avance en la disponibilidad de datos *de grano fino* casi en tiempo real, e incluye desde la información semanal de movilidad humana, cotidiana y estacional, en 3200 áreas de movilidad obtenida de las antenas de teléfonos móviles (útil para predecir mejor la dinámica de la pandemia), hasta la estimación del número de defunciones semanales durante el brote de covid-19 por provincias. Además, se han dado importantísimos pasos adelante, como el acuerdo de abril de 2021 entre el INE, la AEAT, la Seguridad Social, el Servicio Público de Empleo Estatal y el Banco de España para facilitar datos anonimizados cruzados de toda la población con fines de investigación.

La modelización matemática ha sido ampliamente utilizada y ha contribuido a mitigar los efectos de la covid-19, tanto sanitarios como económicos. La propia modelización ha ido mejorando y afinándose, en parte gracias a la mejora de su materia prima, los datos. Desde marzo de 2020 se han desarrollado muchos modelos covid de distintos tipos: modelos epidemiológicos heredados de los modelos de Susceptible-Infectado-Recuperado (*SIR*) que ya

se habían utilizado para la gripe española de hace un siglo; modelos estadísticos basados en el ajuste de curvas a datos observados empíricamente; modelos de transmisión de red, que incorporan información sobre la conectividad entre individuos y grupos dentro de una población. Algunos modelos incorporan enfoques de aprendizaje automático. La mayor parte han ido desapareciendo en un proceso darwiniano en el que sobreviven los más capaces de aportar, que han ido incorporando el conocimiento sobre la pandemia (efectividad de las vacunas, cambios en la velocidad de transmisión en las nuevas variantes, reinfecciones, etcétera).

Una función importante de los modelos es predecir la presión sobre el uso de los recursos y servicios sanitarios, así como el déficit de recursos disponibles para otros problemas de salud. Esta misión la logran a corto plazo, pero ningún modelo ha conseguido buenas predicciones en un horizonte temporal de varios meses.

La denominada epidemiología digital es un nuevo campo que ha aparecido en los últimos años, impulsado por la disponibilidad de datos que se generan fuera del sistema sanitario, la mayor capacidad de computación y los avances en los métodos de análisis de datos. La Inteligencia Artificial ha irrumpido con fuerza en el análisis de datos. Los datos anonimizados de movilidad humana diaria que aporta Google se han introducido en los modelos para mejorar las predicciones de incidencia y para simular la efectividad de medidas restrictivas. En España, el Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana (MITMA) integró la información de las redes de telefonía móvil con otras fuentes de datos, obteniendo matrices origen-destino y otros indicadores de movilidad, datos anónimos y agregados que permiten la comparación de la movilidad diaria respecto a la de una semana tipo equivalente previa a la declaración del estado de alarma. Lamentablemente, han dejado de publicarse en mayo de 2021.

Debido a las diferentes estrategias de modelización, supuestos subyacentes, conjuntos de datos disponibles, características de la región y período de tiempo que se modeliza, las predicciones han variado ampliamente, causando a veces cierta confusión entre los ciudadanos. Pero hay una disensión sistemática más grave, entre los modelos empleados en salud pública y los realizados por economistas, que ofrecen recomendaciones sistemáticamente

divergentes, incluso opuestas. La economía y la epidemiología fijan sus objetivos en diferentes preguntas y objetivos y en la inevitable simplificación que conllevan los modelos, ambas disciplinas tienden a enfatizar y a minimizar fenómenos muy diferentes. Idealmente, serían necesarios modelos epi-económicos capaces de predecir las consecuencias sobre la salud y sobre la economía de cursos de acción alternativos. Es necesario más trabajo multidisciplinar para comunicar los silos académicos existentes y evitar que los responsables de la formulación de políticas tengan que tomar una decisión entre medidas contradictorias que recomiendan unos y otros. El reto es fusionar los modelos económico y epidemiológico en un modelo de consenso, que capture adecuadamente la transmisión de enfermedades, la morbi-mortalidad; la toma de decisiones individuales, y los procesos económicos agregados como el desempleo y el crecimiento económico.

6.4. Gobernanza y coordinación de la respuesta científica

Con la covid-19, la identificación rápida de tratamientos eficaces se convirtió en una prioridad absoluta para la investigación. En pocos meses, se lanzaron descoordinadamente miles de estudios clínicos en todos los países. La mayoría de los protocolos evaluaban fármacos autorizados en otras indicaciones para reposicionarlos en tratamientos de la covid-19, pero lo hacían con diseños inadecuados para generar respuestas útiles.

Los mecanismos de gobernanza de la investigación clínica han fallado. La descoordinación mundial de la investigación clínica y la baja calidad de buena parte de los estudios fue un importante problema de la respuesta científica a la pandemia del que deberíamos extraer lecciones. En España en particular, el fraccionamiento extremo de los ensayos, por hospitales comunicados, ha caracterizado los estudios clínicos de la covid-19. Hay problemas cuya resolución requiere grandes tamaños muestrales y, por tanto, colaboración. Los grandes tamaños requieren redes de centros, al menos nacionales y, mejor aún, internacionales. Y crear, entrenar y mantener redes de investigación requiere estrategias

de desarrollo, gestión de la investigación y tiempo. Frente a esas necesidades, con la covid ha habido una notable desgobernanza de la investigación clínica. La covid-19 ha puesto de manifiesto la imperiosa necesidad de una política científica coherente, y de estrategias de desarrollo y de gestión de la investigación para poder crear, entrenar y mantener redes de investigación.

Hay que revisar los mecanismos de gobernanza de la investigación clínica, tanto para la aprobación ética inicial como para el seguimiento de los estudios clínicos ya aprobados. Es preciso mejorar las fuentes de información sobre los ensayos en curso (en el mundo) y sus resultados. Conviene valorar posibles cambios en los actuales registros de ensayos. Las agencias de medicamentos podrían dar soporte a los comités de ética y lanzar alertas de suspensión de ensayos con determinados fármacos. Asimismo, sería deseable una mayor profesionalización (especialización y tiempo de dedicación) de los comités.

Para que la innovación pueda llegar a implementarse hace falta también infraestructura «líquida»: redes amplias de centros sanitarios capaces de desarrollar ensayos clínicos. La industria farmacéutica y algunas instituciones como los National Institutes of Health en Estados Unidos o el propio National Health System en Reino Unido, habían creado en las últimas décadas esa enorme infraestructura «líquida» para el desarrollo de ensayos clínicos de medicamentos y vacunas, por lo que estaban ya preparados. Contaban con capital físico y humano, profesionales entrenados en el reclutamiento de candidatos, y pacientes, y trabajaban con sujeción estricta a las normas de buenas prácticas exigidas por las agencias reguladoras de autorización de medicamentos.

6.5. Covidización de la ciencia

Con la llegada de la covid, muchos ensayos clínicos en marcha se suspendieron, por propia iniciativa de sus investigadores, por los centros o por los gobiernos. La ciencia médica se concentró en exclusiva en la nueva enfermedad, y los fondos se canalizaron hacia ella, abandonando otra áreas prioritarias y necesitadas. Es la *covidización* de la ciencia.

Esa urgencia contrastaba con el sosegado ritmo académico que requiere una cuidadosa evaluación de la calidad de los proyectos y de los equipos de investigación que los proponen. Se necesitaba una renovación organizativa de la gestión de la investigación, que lamentablemente se descuidó. Las nuevas áreas de interés relacionadas con el covid-19, financiadas generosamente desde gobiernos y por grandes fondos, atrajeron a muchísimos científicos, que reconvirtieron rápidamente los intereses de su investigación. Con el brote de Ébola de 2014-2016 en África occidental, había habido cierta *ebolización* de la ciencia, una concentración de fondos y talento en torno a un problema específico. Pero la *covidización* de la ciencia, que resulta del deseo de ayudar, en contexto de emergencia y con enormes incentivos académicos y financieros, es un fenómeno de una magnitud muchísimo mayor, a escala global. Ha habido una «invasión epistémica» de bienintencionados científicos competentes en un campo que se entrometen en otro sin conocimiento de nivel «experto» en este. La *covidización* de la ciencia tiene inconvenientes: 1) el ruido y despilfarro de recursos que supuso la ingente cantidad de investigaciones, publicaciones y ensayos de baja calidad científica. Han proliferado publicaciones científicas prematuras que posteriormente hubieron de ser retractadas. Con esto, los tomadores de decisiones, pero también la ciudadanía, han perdido confianza en la ciencia, justo cuando resultaba vital un «faro» que guiara el camino; 2) el coste de oportunidad que supone el abandono de áreas de investigación prioritarias (cáncer, enfermedades tropicales, enfermedades minoritarias, tuberculosis, resistencias bacterianas); 3) la volatilidad del interés hacia la covid-19 (y de los fondos), que se ha ido disipando a medida que el problema iba perdiendo gravedad, dejando líneas y proyectos abandonados a medio hacer, campos científicos yermos.

6.6. La gran innovación de la investigación clínica: los ensayos clínicos adaptativos

La necesidad ha impulsado una innovación valiosísima en la investigación clínica que permanecerá en el futuro: los *adaptive platform trials* (bayesianos y no bayesianos). Su valor proviene de que

consiguen vencer algunas de las limitaciones consustanciales a los ensayos clínicos tradicionales, en particular dos: 1) requieren mucho tiempo (para el reclutamiento de todos los participantes previstos y para el seguimiento de todos ellos, pues no se cierran hasta haber terminado el seguimiento del último paciente reclutado); 2) se concentran en un tratamiento, frente a placebo o a comparador activo (algunos diseños admiten varios tratamientos, pero han de estar predefinidos en el protocolo). El tamaño muestral es fijo y predeterminado.

Los ensayos clínicos adaptativos son más eficientes porque utilizan un solo grupo control para varios brazos activos, y permiten evaluar múltiples tratamientos, con cambios de diseño (suspender o agregar brazos) según resultados intermedios de eficacia o seguridad.

Uno de los primeros ensayos clínicos adaptativos fue el Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY), que se inició en 175 hospitales de Reino Unido y se extendió rápidamente por otros países. En un tiempo récord, demostró la efectividad de algunos tratamientos para grupos definidos de pacientes, y la ausencia de efectividad de otros. Esta evidencia científica de ausencia de efectividad de determinados tratamientos «reposicionados» en la práctica clínica habitual para la covid-19, que se venían utilizando rutinariamente, ha sido extremadamente útil porque ha aportado evidencia para dejar de utilizarlos.

Otras plataformas adaptativas son SOLIDARITY, lanzada por la OMS ya en marzo de 2020; PRINCIPLE, ensayo adaptativo en atención primaria liderado por la Universidad de Oxford que ha descartado la efectividad de varios candidatos a tratamientos para evitar hospitalizaciones; TOGETHER, plataforma canadiense-brasileña para evaluar medicamentos reposicionados, y REMAP-CAP, ensayo adaptativo en pacientes en unidades de críticos.

Los ensayos adaptativos han recibido algunas críticas, y las agencias reguladoras son reacias a autorizaciones de tratamientos basadas en ellos, pero han supuesto un revulsivo y aportan lecciones de interés para la UE y para España. Pese a la reticencia de las agencias de medicamentos, orientaron la gran mayoría de las guías de práctica para el tratamiento de la covid, incluyendo las de la OMS. Para minimizar los sesgos de los diseños no enmascarados,

usan *endpoints* «duros» (por ejemplo, mortalidad). Combinan la complejidad estadística con la simplicidad de los métodos de reclutamiento, de la recogida de datos y de los informes de resultados, comprensibles y trasladables inmediatamente a la práctica clínica. De nuevo, lo relevante es la capacidad traslacional de la investigación biomédica.

De alguna manera, los ensayos clínicos adaptativos de hoy tienen un antecedente en los grandes ensayos multicéntricos de los años ochenta, cuya financiación se repartía entre los cientos de centros participantes, que conseguían evidencia a un coste muy bajo y sin conflictos de interés. En los años 1990 y 2000, la industria asumió protagonismo financiador a la vez que externalizaba la investigación clínica en organizaciones de investigación por contrato (Contract Research Organizations, CROs). Los costes se multiplicaron, tanto por la mayor complejidad de la trama de intervinientes en la cadena (clínicos, investigadores, hospitales, instituciones, incluso las no lucrativas) a los que se paga como porque la razonable preocupación por los evidentes conflictos de intereses provocó un reforzamiento de la regulación para prevenir o detectar el fraude. La documentación exigida disparó la carga de trabajo de los investigadores y los costes de la investigación clínica se multiplicaron. Las agencias de medicamentos y las directivas de la UE empezaron a requerir guías burocráticas (en muchos casos, costosas e innecesarias) que se aplicaban por igual a la investigación financiada por la industria y a la investigación independiente, incluso a la no financiada externamente. Como consecuencia, la investigación independiente se contrajo enormemente y los grandes megaensayos independientes prácticamente desaparecieron, hasta su reaparición con la pandemia en forma de plataformas adaptativas. El mantenimiento de las plataformas adaptativas tras la pandemia, y la extensión de sus ventajas a otras áreas (oncología, por ejemplo), van a requerir estrategias de buen gobierno de la investigación. El Reino Unido es un buen ejemplo para seguir en el diseño de incentivos para la participación de investigadores. Un aspecto esencial de la respuesta científica a las crisis y para el desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica en la UE es simplificar y abaratar los ensayos clínicos. Hay que retomar la simplicidad de los ensayos y de la recogida de datos. Hay que avanzar en modelos digitales

comunes de Cuadernos de Recogida de Datos (CRD), que faciliten los procesos de compartir datos.

Otra recomendación es ir avanzando hacia una autoridad europea de investigación clínica, a la par que definir las relaciones con la industria farmacéutica y biotecnológica, así como armonizar algunos aspectos de la regulación ética y de protección de datos.

En el caso de España, se recomienda invertir en plataformas adaptativas, en inteligencia de investigación clínica (capacidad para desarrollar protocolos maestros) y, sobre todo, en la creación de redes de investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud. Son pasos previos imprescindibles para no quedarse atrás.

6.7. Innovaciones en regulación: la respuesta de las agencias reguladoras

Por su parte, las agencias reguladoras en todo el mundo pusieron en marcha durante la pandemia innovaciones decisivas para el éxito de las vacunas y tratamientos y para acortar enormemente los plazos de la probeta al mercado. Adoptaron fórmulas de trabajo más ágiles y flexibles y colaboraron estrechamente entre ellas, con las autoridades sanitarias de los países y con la industria farmacéutica. Las agencias se adelantaron publicando guías para fabricantes de vacunas sobre aspectos preclínicos, clínicos, de buenas prácticas de fabricación, controles necesarios para la producción y estándares para los ensayos clínicos. La acción de la FDA en este sentido es muy notable. Pero la gran innovación regulatoria ha sido la revisión continua (*rolling review*), que consiguió acortar extraordinariamente los plazos hasta la aprobación de nuevas vacunas y tratamientos. Los datos de los estudios preclínicos y clínicos se revisan según van estando disponibles, sin esperar para iniciar el proceso de revisión a que toda la información de todas las fases esté completada y que la compañía presente entonces la solicitud de autorización de comercialización (*marketing authorisation application*, MAA).

La revisión continua se hace por ciclos, en cada uno se incorporan las respuestas a las preguntas y requerimientos de los ciclos previos y se presentan los ciclos posteriores, con un formato común para cada ciclo (el llamado «documento técnico común

electrónico», eCTD). Una vez que el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decide que hay suficientes datos disponibles, la empresa debía presentar la solicitud formal de autorización. En Europa, las autorizaciones condicionales se realizaron en 2-4 ciclos de revisión continua que duraban 2-3 semanas. Esta nueva forma de trabajar requiere estrecha colaboración entre el regulador y el innovador y constituye una vía de acción para el futuro, postpandémico, para acortar tiempos hasta la aprobación de medicamentos necesarios en áreas prioritarias.

La comunicación pública es fundamental para el éxito de la vacunación, por su capacidad para desactivar los bulos que alimentan la reticencia vacunal. Tradicionalmente, las agencias reguladoras suelen tener un bajo perfil de comunicación pública, son parcas en la información que dan durante el proceso regulatorio. También después de aprobado o retirado un tratamiento o vacuna, y suelen hacerlo en lenguaje técnico-burocrático que no llega al gran público. Pero los desarrollos vacunales tenían un enorme interés mediático, y el silencio o parquedad de las agencias sobre eventos adversos notificados de alguna vacuna dispararon suspicacias, temores y paranoias colectivas y generaron desconfianza en la población. Lo que es peor, ante las alertas de seguridad sobre las vacunas de adenovirus, y a pesar de que la EMA había anunciado (algo tarde) que la relación riesgo-beneficio (frente a no vacunar) continuaba siendo favorable, y de que la Comisión Europea recomendaba unidad de acción (*to speak with one voice*), en la práctica hubo casi tantas estrategias de uso de las vacunas de adenovirus como países miembros de la UE y cambios de criterio en un mismo país. En el caso de España, estos cambios generaron una gran desconfianza en la población.

Las actuaciones de las agencias reguladoras durante la pandemia ofrecen importantes lecciones para actuar en otras epidemias y en otras áreas, incluso las no infecciosas:

- a) Establecer guías de orientación para la industria que señalicen los objetivos del regulador, incluyendo los grupos de población que esperan ver en los ensayos.
- b) Mejorar la cooperación entre agencias y continuar con los procedimientos como la revisión continua que acortan tiempos hasta la autorización.

- c) Mejorar la transparencia en sus procesos, incluir expertos independientes en las revisiones y mejorar la comunicación pública, especialmente cuando la incertidumbre es muy elevada.

6.8. Datos de la vida real y su papel en la pandemia

La respuesta científica sobre eficacia y seguridad de las vacunas se consiguió en parte gracias a estudios observacionales con datos de la vida real (Real World Data, RWD). Durante la pandemia, el contar con evidencias en múltiples ámbitos (diagnóstico, terapias, prevención, medidas no farmacológicas) se convirtió en necesidad imperiosa y urgente. Los sistemas de información sanitaria permitían en mayor o menor grado disponer de toda la información clínica de los pacientes, que en los sistemas nacionales de salud coinciden con la población, y sobre sus contactos con la red asistencial. Aunque son datos observacionales, los RWD durante la pandemia han permitido describir, explorar asociaciones e inferir causalidad con grandes volúmenes de sujetos. Por ejemplo, permitieron conocer desde casi el inicio la importancia de la edad como factor de riesgo. Gracias a los RWD se pudo conocer la efectividad de las distintas vacunas en poblaciones reales, diferenciando por grupos de población, según variantes del virus y otros factores. Se pudo establecer la efectividad y seguridad en poblaciones pediátricas y en embarazadas. En octubre de 2021 ya se habían publicado análisis basados en la vacunación de 39 millones de personas en 14 países. El RWD ha aportado una información excepcional en los estudios de seguridad, superando con claridad los diseños clásicos de notificación y seguimiento pasivo. Estudios poblacionales, con diseños apropiados incluyendo un grupo control y muestras de gran tamaño han permitido detectar incluso eventos adversos con incidencias extremadamente bajas, y estratificar estos riesgos por grupos de edad.

El RWD tiene un enorme potencial en los estudios de seguridad. Pero para que con esos datos se consiga evidencia causal (RWE) ha de haber una gran pulcritud en el desarrollo de los estudios, y transparencia en su publicación. En este camino, tanto

la estrategia *target trial* como los diseños *new user active comparator* serán críticos.

En España tenemos fortalezas para el desarrollo de los estudios con RWD: los sistemas de información y la amplia cobertura poblacional, casi 50 millones de personas. La cuestión es por qué no se ha aportado desde España mucho más en este terreno durante la pandemia, por qué estamos tan a la zaga del Reino Unido y de los países nórdicos, también de las grandes aseguradoras de Estados Unidos e Israel. Pese a las grandes inversiones en sistemas de información, hay en España una enorme escasez de recursos destinados al análisis de datos, la capacidad investigadora en ciencias de datos es muy precaria y hay una enorme reticencia a la cesión de datos para la investigación y la evaluación de estrategias y políticas públicas. Una importante lección que nos ha dejado la pandemia es la necesidad de abordar esas limitaciones.

6.9. Anatomía de la innovación: del VIH/SIDA y la oncología a las vacunas covid

Las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 se han beneficiado tanto de éxitos como de fracasos de décadas de investigación en otros campos como el VIH y la inmunoterapia en cáncer.

En investigación clínica, una innovación disruptiva suele venir precedida de años o décadas de descubrimientos y desarrollos científicos, que le abrieron el camino. Eso ha ocurrido y explica en parte el rápido desarrollo de las vacunas covid-19.

El conocimiento que ha permitido disponer de las primeras y muy efectivas vacunas covid-19 por medio de vectores virales o mRNA se generó hace al menos tres décadas.

La intensa búsqueda de una vacuna frente a VIH/SIDA, apoyada en un volumen muy importante de recursos, sirvió para explorar nuevas tecnologías: proteínas virales, vectores virales y ácidos nucleicos. La plataforma de mRNA, que ha resultado exitosa frente a SARS-CoV-2, es un buen ejemplo de cómo, originándose el conocimiento preliminar en distintos momentos y lugares, un proceso fluido de fertilización cruzada ha permitido producir casi simultáneamente en 2020 vacunas similares, aunque no idénticas.

La investigación con ácidos nucleicos resultó del fracaso de otras opciones para conseguir no solo inmunidad humoral, que no detenía la evolución de la enfermedad provocada por el VIH, sino también celular. El terreno para la «explosión» de las tecnologías de mRNA estaba preparado por el conocimiento básico originado previamente, en gran parte por la investigación del VIH/SIDA. Obstáculos prácticos relacionados con la estabilidad, la inmunogenicidad en el caso del RNA y la transcripción, se han venido solucionando a lo largo de los últimos 15 años de manera que todo estaba dispuesto para diseñar una vacuna VIH/SIDA sobre esta plataforma, pero la llegada de la pandemia redirigió los esfuerzos a la vacuna frente al SARS-CoV-2. Ya hemos mencionado antes la relevancia de la *covidización* de la ciencia.

Las vacunas contra la covid-19 proceden también de la investigación en inmunoterapia contra el cáncer. De hecho, Sahin, fundador de BioNTech, experimentó por vez primera en 2017 una vacuna personalizada en pacientes con melanoma, generando inmunidad celular, y a finales de 2019 había iniciado con Balachandran un ensayo clínico con 20 pacientes con cáncer de páncreas. A los pocos meses, reorientaron la investigación para producir, con esa plataforma, una vacuna para hacer frente a la pandemia de la covid-19.

Pfizer es una de las grandes compañías farmacéuticas globales, pero en 2018 carecía de experiencia en el desarrollo de vacunas mRNA, por lo que ese año estableció una alianza con BioNTech para producir una vacuna frente a la gripe con esa plataforma. BioNTech ponía el conocimiento de la tecnología y Pfizer la capacidad de manufactura a gran escala.

La estrategia de alianza industria-ciencia, encarnada por Pfizer-BioNTech, había alcanzado el éxito explotando la complementariedad de capacidades. La otra gran triunfadora en el campo de las nuevas vacunas es Moderna, que utilizó una estrategia distinta de innovación, llamada «descubrimiento emergente», basada en emular los principios evolutivos básicos en la naturaleza: variabilidad y presión selectiva.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 han resultado una prueba de concepto a escala global y suponen un punto de inflexión para encontrar respuestas a problemas planteados por enfermedades

como el SIDA, la malaria o el Ébola, y para mejorar sustancialmente la eficacia de la prevención de la gripe o la tuberculosis.

La tecnología del mRNA ha demostrado ser muy flexible y será capaz de desarrollos acelerados en áreas como la oncología. El reto para el futuro inmediato es incorporar inteligencia artificial en el proceso de análisis de todo el conjunto de datos obtenido en los experimentos iniciales, los desarrollos preclínicos y las fases regulatorias, con objeto de elaborar algoritmos que mejoren las predicciones de resultados y encuentren vías prometedoras.

Los enormes avances de las nuevas plataformas en el campo de las vacunas se están extendiendo a otros patógenos y enfermedades infecciosas como la malaria (BioNTech) y la gripe (Moderna). De hecho, Moderna se ha comprometido en marzo de 2022 a desarrollar vacunas para hacer frente a los 15 objetivos prioritarios identificados por la OMS y ya están trabajando en vacunas frente a Ébola, VIH, Zika y Nipah.

Hay un efecto *boomerang*: habiendo aprovechado el conocimiento generado en la investigación del VIH/SIDA, las plataformas mRNA, perfeccionadas con la covid-19, terminarán contribuyendo a la innovación en vacunas contra el VIH/SIDA.

6.10. La importancia del ecosistema de innovación

Toda esa innovación no se ha producido en el vacío. Ni es producto de científicos o compañías farmacéuticas aislados. El éxito procede de un ecosistema de innovación muy dinámico en el que participan, necesariamente, investigadores, emprendedores, la academia y los centros públicos de investigación, la industria, los inversores, los gobiernos y las organizaciones no gubernamentales que, junto con instituciones internacionales y otros organismos multilaterales, operan en el ámbito de la salud pública.

La pandemia ha permitido generar un ecosistema global *ex novo* que ha resultado exitoso en el diseño y la producción de vacunas frente a SARS-CoV-2, aunque menos en cuanto a la distribución. Este ecosistema global se ha superpuesto a los ecosistemas de I+D de los países más avanzados científicamente, en los que hay una relación abierta y fluida entre los gobiernos, las universidades

y centros de investigación, los investigadores, los inversores y las empresas.

Los ecosistemas se autosostienen. El valor que generan es fuente de nuevos recursos con los que abordar la transferencia de nuevas ideas dirigidas a solucionar otras necesidades y retos sobrevenidos. Los actores del ecosistema de innovación están inmersos en un contexto general llamado «Condiciones del Marco» que refleja el conjunto de circunstancias políticas, legales, socioeconómicas y culturales que envuelven todas las interrelaciones.

Entre los modelos de ecosistemas de innovación que sirven como marco conceptual a los avances relacionados con la covid-19 destacamos dos, el del MIT y el de la OCDE. Específicamente, este modelo pone énfasis en la necesaria intermediación entre el nivel de generación de conocimientos y el nivel (empresarial e inversor) que facilita la transferencia tecnológica.

De la covid-19 se han obtenido lecciones para el futuro en cuanto al ecosistema de innovación. La primera lección es que el sector público, que ha tenido un importante papel tractor durante la pandemia, tendrá que seguir apoyando o diseñando nuevos instrumentos financieros para atraer capital privado. La compra pública tiene que moverse en el mismo sentido, incluyendo compra anticipada y riesgo compartido. Ha de aceptarse incluso cierta asimetría de riesgo, asumiendo el sector público una mayor cuota mientras sea necesario.

6.11. La colaboración público-privada es una de las claves del éxito

Hasta la pandemia, las grandes compañías farmacéuticas ponían el foco en el desarrollo clínico y en la producción y comercialización, mientras que las instituciones académicas y las *startups* biotecnológicas se encargaban de la innovación en las etapas tempranas. La separación entre el innovador y el regulador era absoluta. La pandemia está cambiando ese paisaje. Se han firmado grandes acuerdos de colaboración público-privada como el ACTIV (Accelerating Covid-19 Therapeutic Interventions and Vaccines), suscrito a mediados de 2020 por un número relevante de compañías farmacéuticas,

el NIH, el Departamento de Salud de EE. UU., CDC, FDA y EMA. Otro gran proyecto colaborativo público-privado es el VMIC (Vaccines Manufacturing and Innovation Centre) en el Reino Unido, entre tres grandes instituciones académicas y tres socios industriales.

Los ecosistemas de los países que han sido punta de lanza en el desarrollo y producción de vacunas y nuevas terapias ya funcionaban con enorme eficiencia y eran sobradamente autosostenibles. Eso es lo que ha permitido una respuesta ágil y veloz. Además, el enorme éxito innovador se ha debido a la nueva dinámica de colaboración entre agentes públicos y privados, y a que los gobiernos han ofrecido los incentivos necesarios para estimular la innovación, incluyendo la compra anticipada y la compartición de riesgos. De esa nueva dinámica ha fluido la innovación, y sus resultados han generado un enorme impacto positivo en la sociedad y en la economía.

6.12. El papel secundario de España

En España, los recursos para I+D en covid han sido modestos comparados con los volúmenes de la investigación global y en los ecosistemas de innovación más destacados. Es notoria la falta de financiación internacional para desarrollos de investigación llevados a cabo en España, con excepción del préstamo de 45 millones de euros concedido a HIPRA por el Banco Europeo de Inversiones (BEI). En conjunto, las vacunas frente al SARS-CoV-2 han recibido globalmente casi 5000 millones de dólares financiación pública y filantrópica para I+D. España ha quedado al margen de esa financiación.

En total, las administraciones públicas españolas han invertido en la I+D relativa a la pandemia en torno a 151,81 millones de euros. De ellos, 22,6 millones han sido repartidos por las administraciones territoriales. Por parte de la Administración del Estado se han empleado tres vehículos: el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CDTI y CSIC. La conferencia de rectores también ha repartido fondos para investigación covid.

Los detalles sobre los recursos empleados, sus destinos y el resultado final (véase 3.5.1) ofrecen un panorama que se puede resumir en las siguientes características: atomización en pequeños proyectos, mayor énfasis en investigación que en desarrollo,

y concentración en estudios epidemiológicos, y modelos computacionales, en la fisiopatología de la enfermedad, la caracterización del virus y la respuesta inmunitaria a la infección. La financiación de la investigación en vacunas ha sido escasa y básicamente proveniente del CSIC. El CDTI ha asumido el papel cuantitativamente más relevante, con unos 90 millones de euros repartidos, de los que 74 millones fueron préstamos y el resto, subvenciones a pymes y no pymes. Destacamos dos hechos relevantes: que el 44% de las subvenciones a empresas financiaron el desarrollo de elementos de la cadena de producción de vacunas y el 30% de los préstamos a empresas se destinaron a la producción de dos vacunas en España. Una de ellas (HIPRA), en julio de 2022, aún pendiente de aprobación por la EMA y, eventualmente, del proceso de compra centralizada establecido por la Comisión Europea, pero la otra, del grupo Zenda, no progresó a fases clínicas. Destacamos también el alto porcentaje de los préstamos CDTI (30%) destinados a equipos de protección (guantes de nitrilo).

La investigación clínica en España se plasma en un número aparentemente apreciable de ensayos clínicos (203) relacionados con la covid-19 en el Registro Español de Estudios Clínicos de la AEMPS. Sin embargo, algunos ni siquiera se han llegado a iniciar. La mayor parte de los ensayos, promovidos por hospitales o institutos públicos de investigación, buscan el reposicionamiento de fármacos utilizados actualmente en otra indicación y se financian con fondos propios, con recursos obtenidos de los fondos del ISCIII, CSIC o CDTI o por compañías farmacéuticas multinacionales interesadas en el reposicionamiento de algún fármaco propio.

En conjunto, el papel de España en la investigación en vacunas y tratamientos ha sido muy modesto. En vacunas, se ha hecho más I que D, con la excepción de HIPRA, una acreditada compañía especializada en vacuna veterinaria que ha utilizado sus líneas de producción para fabricar una vacuna humana de proteína recombinante. Es una tecnología menos novedosa que la de ácidos nucleicos, pero relativamente versátil, cuyo previsible mercado, si finalmente resulta aprobada, sería exterior o, en Europa, como nuevo *booster* caso de ser necesario.

A diferencia de otros entornos de ecosistemas de innovación, en España ha faltado colaboración público-privada, que prácti-

camente se ha limitado a la financiación por el CDTI de proyectos de empresas y a la financiación de pequeños ensayos clínicos para reposicionar medicamentos por la industria farmacéutica.

En este marco, no es de extrañar que las solicitudes de patentes por innovadores españoles no hayan aumentado. Paradójicamente, el número de publicaciones de científicos españoles se ha disparado. España es el séptimo país del mundo con mayor número de publicaciones científicas sobre la covid-19. En España hay una base potente de investigación pública, con más publicaciones que las esperadas para una economía de su tamaño, pero esa investigación no se refleja en patentes ni termina siendo comercializada. Ese perfil es en parte consecuencia de los incentivos dominantes, que sobreponderan el éxito académico (publicaciones). Desde la perspectiva de cumplimiento de objetivos gubernamentales, la I+D no consigue cumplirlos pues no termina generando un impacto visible en el bienestar social y en la riqueza del país.

La falta de relevancia práctica de la innovación covid en España es un exponente más de la falta de relevancia práctica en las demás áreas. Sus causas profundas solo pueden discernirse analizando el ecosistema de innovación y el papel de los agentes. En el sistema de innovación en España hay dos polos, los grupos de investigación por un lado y, con mucho peso, los gobiernos central y autonómico por otro. Falta un entramado sólido de intermediación que conecte y dinamice el conjunto. Quizá se deba, como señala un informe de la OCDE de 2021 (OCDE 2021b), a que no se ha creado la masa crítica suficiente de I+D que soporte esa estructura, evitando la dependencia completa de las administraciones. Pero para crear dicha masa es preciso contar con el apoyo de las administraciones. De ese bucle hay que salir. La covid-19 nos ha dado lecciones importantes sobre todo porque ha puesto de manifiesto sin ambages la debilidad de nuestro sistema de innovación en un contexto global de enorme impulso a la innovación.

El problema fundamental radica en la transferencia de tecnología, agravado por la escasa cuantía de los recursos destinados a I+D (en España, 1,41 % del PIB en 2020). En 2019, solo un 5 % de compañías innovadoras colaboraban con organismos públicos de investigación (OPI). Las administraciones públicas tienen una gran aversión al riesgo, acentuada en el ámbito de las ciencias de la vida.

En sus relaciones con empresas innovadoras (la inmensa mayoría son microempresas y pymes) les trasladan todo el riesgo, exigiendo garantías bancarias a los préstamos. Además, la desmedida e ineficaz burocracia eleva los costes de transacción sin resolver aspectos importantes, como la incertidumbre con los posibles retornos o la poca claridad con los derechos de propiedad intelectual. La carga administrativa de preparar propuestas es alta y costosa para las empresas, que tardan en recibir respuesta, y en caso positivo, tardan en recibir los fondos. Por último, la fiscalidad no incentiva la innovación (aunque afortunadamente una nueva legislación parece apuntar en la buena dirección) y la compra pública de innovación es muy limitada.

Por tanto, tenemos todos los ingredientes para no «progresar adecuadamente», con una evidente desalineación de incentivos. Los incentivos individuales a la investigación (y publicación) están guiados por intereses académicos y profesionales, mientras que los OPI están atados por objetivos fundacionales de otras épocas a unos esquemas de gobernanza y de financiación inadecuados para impulsar la transferencia tecnológica. El impulso investigador de la pandemia y los fondos de reconstrucción deberían servir para propiciar un cambio profundo, incluso cultural, en el ecosistema de I+D e Innovación y no para una extensión mera —y escasamente— cuantitativa del *statu quo* actual, más centrado en la investigación que en el desarrollo y la innovación.

6.13. La capacidad de producir vacunas. Los problemas de producción antes de la pandemia

El mercado global de vacunas está muy concentrado en unas pocas grandes empresas multinacionales. La producción de vacunas requiere altos estándares organizativos y tecnológicos, elevadas inversiones en planta y equipos y personal muy cualificado. Además, los requerimientos regulatorios son muy estrictos y demandantes, y los costes regulatorios son importantes. Cambios significativos en el proceso de producción, tales como nuevas instalaciones, nuevo equipamiento, o pequeñas variaciones en las materias primas,

implican renovados requerimientos regulatorios, incluso ensayos clínicos adicionales, con objeto de verificar que la vacuna sigue siendo efectiva y comparable al producto original. Esta circunstancia ha contribuido de alguna manera a mantener procesos subóptimos como una manifestación de aversión al riesgo.

Los elevados costes fijos de producir vacunas actúan como disuasorio y barrera de entrada y favorecen la concentración de mercado. Por una parte, los productores necesitan desarrollar múltiples productos para reducir los costes fijos y protegerse de la volatilidad del mercado. Pero gestionar simultáneamente varios productos requiere habilidad, experiencia y conocimiento, algo reservado para las pocas grandes empresas que dominan el sector. La capacidad de contratar y luego entrenar al personal de producción y calidad es un reto incluso para las compañías más experimentadas. De ahí que, pese a los intentos de cambiar la geografía de la producción de vacunas, impulsando las capacidades en países de renta baja y media, las dificultades se impongan, en particular la necesidad de importar equipamientos y recursos humanos altamente especializados.

La biomanufactura en Europa (no solo la producción de vacunas contra enfermedades infecciosas, también las vacunas terapéuticas, los anticuerpos monoclonales, la inmunoterapia, los biológicos para terapia celular y otros bioproductos con mecanismos de acción complejos que añaden mucho valor), tiene por delante un importante reto tecnológico. Además de la innovación en modelos de producción y diseño de productos basado en la IA, se necesitarán profesionales muy especializados, así como expertos en los aspectos regulatorios y en los estándares específicos de la producción de biológicos. Este recurso humano es escaso en Europa por lo que la formación específica resulta especialmente necesaria en estos momentos.

6.14. La capacidad de producir vacunas frente a la covid-19. Cuántas, dónde y cuáles

Globalmente, hay tres retos fundamentales: expandir la capacidad productiva para atender a la necesidad global, conseguir que la

producción se expanda a países de renta media y baja y adaptar las vacunas a las nuevas variantes tan pronto como sea posible.

Hay dos tipos de vacunas, las basadas en procesos biológicos entre los que se incluirían los vectores virales, las subunidades proteicas y los virus atenuados o inactivados, y las basadas en procesos de naturaleza fundamentalmente química como es el caso de la plataforma de mRNA.

La plataforma mRNA es la más innovadora, y solo ha sido posible, como se ha mencionado más arriba, gracias al conocimiento previo. Las vacunas mRNA sintético tienen ventajas respecto a otras plataformas. Son más eficaces que las formulaciones de proteínas en generar respuesta de células T citotóxicas. A diferencia de las vacunas basadas en proteínas o virus, su producción es fácil y rápida. Es una tecnología muy segura con una amplia ventana terapéutica. Por último, son muy específicas frente al antígeno seleccionado, evitando el problema de la inmunogenicidad frente a antígenos no deseados como sucede con alguna de las vacunas que incluyen un vector viral. El éxito de las vacunas de mRNA frente a covid-19 ha disparado la investigación sobre el uso de esta plataforma para la gripe. Ello permitiría acelerar el proceso, reduciendo el tiempo entre el diseño de la vacuna y las mutaciones en el virus.

El mayor problema para el escalado industrial de las vacunas mRNA ha sido la disponibilidad de materias primas, en particular CleanCap, nucleótidos trifosfato y enzimas, componentes que las compañías productoras de vacunas han de comprar a proveedores especializados de reactivos biológicos.

Hoy en día se están produciendo nuevas vacunas eficaces frente a nuevas variantes, como la vacuna (proteína + adyuvante) VAT08 de GSK y Sanofi, que ha dado resultados prometedores en fase III en febrero de 2022. Se busca una vacuna pan-coronavirus, que sea eficaz contra todas las variantes de coronavirus, las ya conocidas y las que puedan venir. Es un objetivo muy ambicioso y no exento de dificultades.

La producción de cualquier vacuna sea cual sea su tipo, necesita sistemas muy precisos de control de calidad y control de gestión. Incluso las líneas de producción más experimentadas son susceptibles de fallos y tienen retos de optimización de los procesos y de

asegurar una transferencia tecnológica eficaz y rápida entre plantas de la misma compañía y con terceros socios.

Pero hay además problemas de incentivos. La gran incertidumbre existente sobre la demanda deriva en incertidumbre para cuantificar la oferta necesaria en el futuro: transición hacia la endemidad, aparición de nuevas variantes. Es extremadamente complicado anticipar la evolución del virus, a pesar del uso de IA y bases de datos (GISAID) con más de 5,6 millones de genomas.

Aunque la situación puede cambiar, la capacidad global de producir vacunas frente a la covid parece ser hoy por hoy un reto resuelto gracias en parte a las más de 300 colaboraciones voluntarias de la industria farmacéutica en tan solo un año. La proeza de los logros en la producción de vacunas desde 2020 es impresionante. Pfizer consiguió pasar de 200 millones de dosis anuales de vacunas a 2500 millones de dosis. Este «milagro» se debió a la transformación digital en producción y ensayos clínicos, a las nuevas líneas de producción, a que internalizaron parte de la cadena de suministros y a que contrataron fabricantes externos. Según la compañía de datos Airfinity, en junio de 2022 se deberían haber puesto 25.000 millones de dosis de vacuna frente a la covid-19. Podría haber cuellos de botella, porque la necesidad de materias primas, equipos y consumibles de gran especificidad para la producción de vacunas puede ser un factor limitante importante, especialmente debido a que el número de proveedores es escaso y la demanda ha aumentado extraordinariamente. Además, la escasez relativa de un solo componente impacta negativamente en toda la cadena y la incertidumbre acerca del ritmo de la demanda provoca el mantenimiento de *stocks* de ciertos suministros limitando su disponibilidad.

Escalar la producción y los distintos componentes de la cadena de suministro exige soluciones basadas en el conocimiento y la innovación, tanto tecnológica como regulatoria (desarrollos clínicos) e incluso financiera. Esto puede hacerse por tres vías: 1) incremento de la productividad de la capacidad existente; 2) reconversión de instalaciones dedicadas a la producción de otras vacunas o biológicos; 3) adición de nueva capacidad.

Pero si la expansión de la producción es incierta, lo esperable es que los problemas vengan más bien por el rechazo a la vacuna

y las deficiencias en las infraestructuras logísticas en muchos países. Según la OMS, 29 países africanos han usado menos de la mitad de las dosis suministradas. La experiencia de vacunas caducadas y desaprovechadas de COVAX es un caso ilustrativo de dónde está el problema.

Un reto pendiente es la expansión de la producción de vacunas, y en particular de las de mRNA, que son efectivas frente a la variante ómicron, fácilmente reformulables y de producción rápida, a países de renta media y baja y en particular a África y Latinoamérica. Pero únicamente el 27% de las vacunas a nivel global proceden de plataformas mRNA, que solo se producen en Europa y EE. UU. La industria, los gobiernos y organizaciones internacionales están haciendo esfuerzos por expandir su producción a otros países. El G20 ha adquirido un compromiso en esa línea y la industria lo apoya. Acelerar este proceso implica en todo caso apoyo técnico y financiero por parte de gobiernos e instituciones multilaterales y garantías en la cadena de suministros. Se están haciendo esfuerzos tangibles en ese sentido, promovidos por la OMS y por la industria farmacéutica (BioNTech, Moderna) pero el mayor problema radica en la incertidumbre sobre la existencia de demanda en el momento en que las nuevas instalaciones se encuentren operativas. Es esencial que los gobiernos garanticen la compra de vacunas para un período de tiempo suficientemente extenso, y que las organizaciones internacionales contribuyan a subsidiar parte de esos compromisos.

Pero también hay que impulsar otras plataformas, de manera especial las basadas en proteínas. Probablemente no sean tan efectivas frente a nuevas variantes ni tan versátiles en la reformulación, pero sus sistemas de producción son más sencillos que los de vectores virales y ya hay en el mundo experiencia técnica y capacidad de producción. Pensando más en el medio y largo plazo, las nuevas instalaciones deben caracterizarse por su flexibilidad para ajustarse a las necesidades y producir vacunas con rapidez frente a distintas variantes, nuevos patógenos y para atender al calendario vacunal ordinario.

Entre las lecciones aprendidas de la pandemia, destacamos que es esencial disponer de recursos humanos con las capacidades técnicas requeridas, cambios regulatorios que aceleren

la autorización de nuevos emplazamientos para las plataformas tecnológicas, colaboración entre reguladores y operadores privados, estableciendo mecanismos ágiles de licencia y transferencia de tecnología, y accesibilidad a consultoría especializada en la mejora de los procesos biológicos. Nuevos mecanismos financieros que incentivaran aún más la colaboración entre empresas podrían acelerar el proceso.

Por otra parte, un efecto secundario de la rápida expansión de la producción de vacunas frente a la covid es la reducción de la oferta de otras vacunas contra el resto de las infecciones incluidas en el calendario vacunal, como el sarampión, debido a la limitación de suministros necesarios para producirlas.

6.15. Financiación, riesgo y colaboración internacional

La pandemia provocó una «innovación» muy disruptiva en los incentivos a la innovación. Por primera vez, los gobiernos de los países ricos asumían riesgo financiero (pero no riesgo de producto) asociado al desarrollo de nuevas vacunas, con contratos de compra anticipada de vacunas cuando todavía estaban en fase de ensayo clínico. El Gobierno de los EE. UU. desembolsó cerca de 19.000 millones de dólares para el desarrollo de vacunas. La mayor proporción fue para financiar las últimas fases de los ensayos clínicos y primeras etapas de la producción. Para diversificar riesgo, el Gobierno de los EE. UU. seleccionó tres tecnologías y dos empresas por tecnología. La Comisión Europea tuvo una aportación a riesgo menor pero también significativa, y asumió menos riesgo en su selección de vacunas, sobreponderando las de tecnologías más tradicionales frente a las de mRNA. El papel de las organizaciones internacionales (GAVI, la Fundación Bill y Melinda Gates, y CEPI) y su coordinación han sido también fundamentales para el desarrollo y producción de vacunas frente al SARS-CoV-2, porque ha asegurado la financiación, aunque no han conseguido una distribución de vacunas equitativa. En particular, analizar los éxitos y los problemas de la COVAX en la consecución de un acceso equitativo puede ayudar a comprender mejor qué ha pasado y a prepararnos para futuras crisis globales de salud.

El número de vacunas aprobadas (siete por la OMS en octubre de 2021) y en investigación (126 en desarrollo clínico y otras 194 en preclínica en noviembre de 2021) puede parecer una respuesta exagerada porque es difícil que tengan cabida todas ellas, incluso habiendo demostrado su efectividad. Sin embargo, ese esfuerzo ha servido para validar las diferentes plataformas sobre las que se desarrollan las vacunas, que sin duda serán útiles para crear nuevos productos frente a otras enfermedades, infecciosas o no infecciosas. De hecho, teniendo en cuenta que las nuevas plataformas permiten el diseño de vacunas para prevenir otras enfermedades no infecciosas y producir otros productos con intención terapéutica, *se han abierto perspectivas de rentabilidad que atraerán a nuevas empresas, aumentando la competencia* en base a calidad, coste, eficacia y eficiencia de vacunas y tratamientos.

6.16. Avances en los tratamientos

Las terapias frente a la infección viral causada por SARS-CoV-2 también han progresado significativamente. Al igual que en el caso de las vacunas, el conocimiento previo se ha revelado fundamental, en particular la comprensión del mecanismo por el cual se produce la infección (esencialmente la unión de la proteína viral S al receptor ACE2 de la célula atacada). La información clínica generada durante la pandemia ha permitido una visión integral de la fisiopatología de la infección y, en especial, del comportamiento del sistema inmune y la respuesta inflamatoria (tormenta de citoquinas), y su impacto en la letalidad de la enfermedad.

La investigación se ha dirigido a reposicionar los medicamentos ya conocidos que resulten ser eficaces para el tratamiento de la covid-19 (o a decidir no utilizarlos si no demuestran su valor terapéutico), y a desarrollar nuevos tratamientos en cuatro categorías: antivirales, inmunoterapia, terapia celular y nanomedicina.

A finales de 2021 y en 2022 se han aprobado nuevos antivirales específicos, capaces de cambiar radicalmente el curso de la enfermedad por su alta efectividad, pero sobre todo por su presentación de uso oral, que evita la hospitalización, y su bajo coste, asequible para países en vías de desarrollo con bajas tasas de vacunación.

Es el caso de Molnupiravir, codesarrollado por Merck, y Paxlovid, de Pfizer. Este último ha sido recomendado por la OMS, que ha pedido además su urgente distribución mundial. Ambas compañías han impulsado la producción incluso antes de la aprobación, en distintos países y plantas (Merck ha utilizado 17 plantas en ocho países de tres continentes) y han concedido licencias gratuitas al «Patent Pool» establecido por Naciones Unidas. Por su parte, la Fundación Gates ofreció 120 millones de dólares para este fin, y más de 50 compañías han contactado ya con el Pool para obtener sublicencias de producción de esos antivirales.

La investigación y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos es muy activa. Se están ensayando cientos de moléculas candidatas. En marzo de 2022 hay más de 200 anticuerpos monoclonales, impulsados por varias compañías, entre autorizados y en proceso. Sin embargo, y en comparación con los nuevos antivirales, los monoclonales son caros, deben mantenerse a bajas temperaturas, no se producen en gran cantidad y han de ser administrados en infusión intravenosa por personal especializado, requiriendo por tanto hospitalización.

En la investigación de nuevos agentes terapéuticos el papel de España es muy marginal.

6.17. La capacidad de gestionar los servicios sanitarios: de la macro a la micro

Cogobernanza macro

Tanto la gestión macro (política sanitaria) como la de centros sanitarios y la gestión clínica asistencial han sido profundamente marcadas por la pandemia, que ha impuesto cambios drásticos y decisiones complejas, poniendo de manifiesto tanto las fortalezas del Sistema Nacional de Salud (SNS), como sus carencias. Es todavía pronto para poder contar con una evaluación global de la gestión de la pandemia en España. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) ha hecho el encargo en septiembre de 2021, y en el momento de publicación de este texto, el informe se encuentra en proceso de elaboración. En este informe hemos hecho un esfuerzo de recogida de información primaria de los

propios actores y sistematización reflexiva en busca de lecciones de la pandemia para la gestión: ¿qué hemos aprendido y cómo ha cambiado nuestra capacidad de gestionar los servicios sanitarios?

A nivel macro, se produjo una recentralización repentina y drástica de muchas decisiones sanitarias y de salud pública, tras la declaración del estado de alarma el 14 de marzo de 2020. En un país tan descentralizado como España, esta centralización en un mando único central supuso una ruptura drástica con el *statu-quo*. Se justificaba por la necesidad de ofrecer una respuesta coordinada y eficaz en un entorno interdependiente. Entre sus costes, señalamos dos: que tareas apremiantes, como las primeras compras de materiales, fueran encomendadas a unidades carentes de competencia y experiencia, y la uniformidad en la aplicación de medidas altamente restrictivas, como el confinamiento domiciliario, según la situación epidemiológica de las zonas más castigadas (La Gomera se confinó, pero el único caso en la isla había sido el del turista alemán con el que España debutó, en enero de 2020). Sin embargo, ha sido una medida eficaz para la coordinación de la respuesta en los distintos territorios, para contener la extensión de los contagios entre CC. AA., y para configurar un sistema de información homogéneo, necesario para la toma informada de decisiones. Con la supresión del estado de alarma en mayo de 2021 y la devolución a las CC. AA. de la responsabilidad sobre restricciones, estas respondieron autónomamente ante situaciones de riesgo pandémico similar y se dio entrada a los tribunales de justicia como árbitros últimos de las medidas que implicaban restricciones de derechos constitucionales. Tanto la heterogeneidad en las medidas adoptadas por las CC. AA., como las, a veces, muy discordantes resoluciones de sus Tribunales Superiores de Justicia, contribuyeron a incrementar la confusión en la población.

De hecho, la pandemia ha servido en España para cambiar de facto el gobierno de la sanidad. Durante el estado de alarma se recurrió a la conferencia de presidentes, al más alto nivel, que se reunía cada domingo. Desde 1987 hasta 2019, se celebraban unas cuatro reuniones anuales. En 2020, se reunieron 18 veces, y en 2021 29 veces. Por su parte, el consejo interterritorial del SNS,

organismo con escaso poder ejecutivo encargado de la coordinación del sistema, durante años había tenido un papel muy secundario en el gobierno del sistema, de hecho, los consejeros de sanidad del partido en la oposición no siempre acudían. Durante la pandemia, se multiplicaron las reuniones. En 2020 el pleno se reunió 68 veces (CISNS 2020) en 2021, 55 veces (CISNS 2021) y en 2022, hasta el 27 de abril, 12 veces (CISNS 2022). En los años de pandemia 2020-2022 (hasta mayo) se celebraron 135 de los 255 plenos del CISNS desde que se constituyera en 1987 (el 53% del total). Este cambio de dinámica en el gobierno del SNS es importante no solo por las formas, también porque el contacto regular y la relación fluida entre responsables de las CC. AA. y del Gobierno central, aunque sea en reuniones virtuales, los acerca y contribuye a la confianza mutua y a la cogobernanza real.

La estrategia de test, rastreo y aislamiento (TRA) tuvo un particular protagonismo antes de la disponibilidad de vacunas y permitió un rápido aprendizaje organizativo. Había que crear de cero y rápidamente dispositivos eficientes en los que participaran distintas organizaciones que no siempre habían estado bien coordinadas (servicios centrales de las consejerías de sanidad, salud pública, atención primaria). Las CC. AA. «inventaron» distintas soluciones para implementar esa estrategia (Ordovás *et al.* 2021), que resultó ser muy coste-efectiva. Por el contrario, la herramienta digital de rastreo Radar-Covid ha sido decepcionante (González López-Valcárcel y Pinilla 2022).

A pesar de los protocolos volátiles (véase capítulo 3) en la asignación de vacunas de adenovirus a grupos poblacionales, la campaña de vacunación ha sido ejemplar, tanto por su éxito en cuanto a adherencia poblacional como por la estricta sujeción a criterios explícitos de priorización según riesgo, con correctivos inmediatos y contundentes que desincentivaban comportamientos aprovechados por parte de unas pocas personas con poder. No se sabe hasta qué punto el requisito de certificado vacunal obligatorio para viajar y para acceder a determinados establecimientos ha influido en las altas tasas de vacunación.

La gestión macro va más allá de España porque en muchos aspectos ha sido una gestión europea. Saldremos de la pandemia siendo más europeos que cuando entramos. Se ha asumido

un nuevo concepto, el de la Unión Europea de la Salud. El papel de la UE ha sido clave en la financiación de la I+D y de los gastos extraordinarios de la pandemia, en la formación de profesionales, en la homogeneización de los sistemas de información sanitaria y en la compra anticipada de vacunas, compartiendo mancomunadamente riesgo con las compañías.

Lecciones aprendidas sobre mesogestión y gestión clínica

En todos los centros sanitarios del SNS de España se implantaron cambios drásticos, y de ellos se pueden extraer lecciones para el futuro. Mediante entrevistas en profundidad estructuradas en torno a un guion, hemos seguido el relato de los protagonistas, clínicos y gestores relevantes de hospitales y de atención primaria caracterizados por su liderazgo y por su papel activo y de relevancia pública durante la pandemia. Se analizaron los cambios en la gestión como respuesta a la pandemia, se identificaron los impulsores de dichos cambios y las barreras y facilitadores para su implantación, y se valoró qué cambios deberían permanecer después de la pandemia, y cuáles hubieran valido la pena, pero no se acometieron.

Hospitales

La crisis covid aceleró ciertos cambios en marcha en los hospitales e impulsó otros. Los hospitales se hicieron más *líquidos*, mejoró extraordinariamente la comunicación y colaboración entre gestores y profesionales asistenciales, y entre estos, olvidando viejas rencillas y juegos de poder. Los comités de crisis creados al efecto, que dieron cabida a las múltiples profesiones de los hospitales, funcionaron operativamente desde el principio, con estilos de liderazgo adaptados a la cultura e idiosincrasia de cada hospital. La separación entre gestión y clínica se acortó. Los clínicos aprendieron a valorar a las direcciones de gestión, económica y de recursos humanos y estas delegaron en unos líderes clínicos empoderados importantes decisiones de gestión de recursos. Al contrario de lo que ocurría a nivel de macrogestión, que como hemos visto se recentralizó, autonomía y descentralización caracterizan la mesogestión hospitalaria desde el inicio de la crisis covid. Ambos hechos están conectados, ya que el paraguas del estado de alarma

confirió a los centros una mayor capacidad de gestión, con seguridad jurídica para los gestores, suspendiendo la necesidad de comprar materiales a través de la Ley de Contratos del Sector Público, lo que aportó mucha más rapidez. Al mismo tiempo, se flexibilizó la gestión de recursos humanos, permitiendo la contratación de personal no elegible en condiciones normales (estudiantes de medicina y enfermería, personal jubilado).

Liderazgos espontáneos han reemplazado a los estructurales. Hemos aprendido que una de las claves importantes es el liderazgo. No hay un único estilo válido, algunos hospitales adoptaron una organización más vertical, otros optaron por estructuras directivas más consultivas, lo importante es que actuaron como líderes clínicos los que tenían más prestigio y autoridad clínica y la pandemia permitió descubrir una cantera de futuros gestores y de clínicos bien dotados para el liderazgo, que habían pasado desapercibidos en las aguas remansadas de la gestión ordinaria. De hecho, en un país con gran déficit de vocaciones de gestión entre los profesionales sanitarios, la pandemia ha descubierto a algunos clínicos jóvenes una interesante carrera de gestión por delante y la ilusión por innovar en ese terreno.

La recuperación del profesionalismo tiene un enorme valor en un país en el que profesionales asalariados, cada vez más implicados en la práctica privada en doble jornada, estaban sufriendo una rápida desafección por la organización sanitaria pública en la que trabajaban, un número creciente de ellos compatibilizándola con la red privada.

Nuevos circuitos asistenciales, plasticidad de los roles clínicos, unidades covid que se abrían y se cerraban según necesidades, planes de contingencia, colaboración en red con otros hospitales, también privados, y con centros sociosanitarios: todos esos elementos nuevos configuraron el panorama hospitalario. La telemedicina y el teletrabajo se desarrollaron enormemente durante la pandemia, así como la digitalización a todos los niveles, también en la gestión. Irrumpió con fuerza la *business intelligence*, cuadros de mando que permitían tomar decisiones en tiempo real sobre disposición de recursos dentro del hospital y en conexión con el entorno sociosanitario y de atención primaria.

Atención primaria

Contrastando con el panorama alentador de los cambios en hospitales, la atención primaria ha vivido la crisis covid con enormes diferencias entre centros y entre CC. AA., pero con carácter bastante general, más bien en negativo. La pandemia encontró una AP debilitada y en crisis. Ante la falta de liderazgo y de capacidad de autogestión, los centros de salud recibían directrices de las consejerías y servicios regionales de salud, directrices que eran homogéneas y no siempre adaptadas a centros heterogéneos en dotaciones y en impacto de la pandemia. En general, la AP fue reactiva, impelida por la urgencia pandémica a poner en marcha solo los cambios esenciales, dado su escaso margen para implantar cambios en la gestión. Las agendas sufrieron un vuelco repentino y se concentraron en la covid-19. Se establecieron circuitos covid para evitar contagios y consultas telemáticas, en muchas áreas realizadas por el profesional desde su propio domicilio. Una queja generalizada es la de excesiva carga burocrática sobre los clínicos, a pesar de que se dispuso la renovación automática de recetas a crónicos y la posibilidad para los trabajadores infectados de obtener bajas laborales sin participación del médico en algunos lugares como Cataluña o la Comunitat Valenciana, cuando surgió la explosión de casos ómicron. El papel de la AP en las pruebas de diagnóstico, en el rastreo y en la campaña de vacunación ha sido muy heterogéneo entre CC. AA. En algunas, restó tiempo para tareas esenciales, que quedaron desatendidas, en particular la atención de otras enfermedades no covid, el seguimiento de crónicos y, sobre todo, la involucración de la AP (que de segundo apellido es comunitaria) en las residencias de ancianos. La carga de enfermedad y muerte en residencias, como se ha visto en el capítulo 1, ha sido uno de los puntos negros de la primera ola de la pandemia en España.

¿Suspensión del coste-efectividad como criterio de asignación de recursos sanitarios?

Los requisitos de autorización de tecnologías sanitarias se mueven en la llamada *escalera regulatoria*. Los medicamentos están en el escalón más elevado, con estándares estrictos de eficacia y seguridad, a los que le siguen otros tipos de tecnologías sanitarias, como los aparatos y dispositivos médicos, las pruebas diagnósticas o las

innovaciones de las técnicas quirúrgicas, con requisitos menos estrictos o exigentes. Para decidir sobre la posible cobertura pública de nuevas intervenciones sanitarias, la mayoría de los países realiza una evaluación formal que se conoce como evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), cuyo objetivo es evaluar el valor añadido de la innovación sanitaria, tanto en aspectos clínicos como no clínicos. Entre estos últimos, además del análisis ético y organizativo y de los aspectos sociales y legales, está el análisis de costes y la evaluación económica. En Europa existen diferentes organismos encargados de realizar ETS, y muchos de ellos colaboran dentro de la *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), y se está avanzando a nivel legislativo para desarrollar una evaluación armonizada y transparente de las dimensiones clínicas que evite duplicidades innecesarias, dejando la evaluación de las dimensiones no clínicas para los estados miembros, que conservarían su actual capacidad para tomar decisiones sobre la incorporación y fijación de precios de las tecnologías evaluadas.

La evaluación económica más frecuente es el análisis de coste-efectividad (ACE) con perspectiva del sistema sanitario, que solo considera relevantes los costes que recaen en los sistemas de salud. La perspectiva social, que además incluye los costes que afectan a otros sectores del sistema público, así como a individuos o pacientes y a la sociedad en su conjunto, es menos frecuente, aunque se recomienda en algunos países europeos.

Ningún medicamento puede comercializarse en España sin autorización previa. La evaluación de los medicamentos es responsabilidad de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS, adscrita al Ministerio de Sanidad) o de la Comisión Europea. Una vez autorizado, la AEMPS es además responsable de garantizar su calidad, seguridad, eficacia, correcta información y de «posicionar» el medicamento en el conjunto del arsenal terapéutico para cada enfermedad. Hasta 2020, los Informes de Posicionamiento Terapéutico únicamente recogían los aspectos clínicos relacionados con la calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos. Desde 2021 han de incluir también un ACE. Teniendo en consideración los informes elaborados por la AEMPS, la decisión sobre la fijación de precios de los medicamentos a incluir en la prestación farmacéutica del SNS recae sobre la Comisión

Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM). Por su parte, las demás tecnologías sanitarias no farmacológicas, se evalúan por encargo por la Red española de Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS), creada formalmente por el CISNS en 2012.

En el caso de las vacunas, en general pueden autorizarse por cualquiera de los tres procedimientos centralizado (EMA), descentralizado y de reconocimiento mutuo, pero algunas, como las de la covid, requieren el procedimiento centralizado. En España, las evaluaciones de coste-efectividad de las vacunas generalmente se encargan a la RedETS, que sigue una metodología específica para evaluación de vacunas. La secuencia autorización, decisión de cobertura (y calendario vacunal) y precio es idéntica a la de los medicamentos, pero con las vacunas covid se ha revertido totalmente el orden. La situación de emergencia sobrevenida por la pandemia alteró los procedimientos evaluativos y aceleró de manera exponencial los plazos de desarrollo y autorización. Se establecieron Acuerdos de Compra Anticipada negociados por la Comisión Europea, junto con un equipo de negociación conjunta, en nombre de todos los Estados miembros. De esta forma la Comisión financió una parte de los costes iniciales de I+D de los productores de las vacunas en la fase de desarrollo, a cambio del derecho a comprar un número determinado de dosis a un precio prefijado, negociado por la Comisión.

Pese a que se podría argumentar que en el escenario de urgencia que caracterizó la pandemia no se aplicaron los procedimientos estándares de evaluación de las vacunas, que deberían incluir una evaluación económica, lo cierto es que tal evaluación era innecesaria ya que sus resultados eran obvios, bajo una perspectiva social de evaluación. Cada mes que se ganaba en el despliegue de una vacuna se conseguía no solo salvar un gran número de vidas y evitar un alto número de casos graves de covid-19, también se ahorran miles de millones en costes sanitarios, sociales y económicos. Era, por tanto, evidente, sin necesidad de realizar una evaluación formal, que la vacunación masiva de la población contra la covid-19 era una estrategia altamente coste-efectiva. El criterio de coste-efectividad no fue obviado; en este escenario era simplemente obvio, tal y como más adelante confirmaron estudios nacionales e internacionales.

La crisis de la covid-19 ha dejado patente la capacidad de los organismos europeos para afrontar situaciones de emergencia y aplicar los instrumentos que les permiten acortar plazos sin menoscabar las garantías de calidad, seguridad y efectividad de las tecnologías autorizadas. Cabe preguntarse si la aplicación de estos o similares mecanismos debería emplearse en el futuro en otros contextos para acortar los plazos entre desarrollo y acceso al mercado de tecnologías sanitarias. Herramientas como la evaluación continua o los Acuerdos de Compra Anticipada centralizados han demostrado, en el caso de las vacunas frente a la covid-19, su gran aportación a la resolución de la crisis sanitaria.

Por otra parte, los ACE serán necesarios en la etapa postpandemia, con incidencias bajas, repercusiones sanitarias más leves y costes sociales y económicos muy inferiores. En particular, la posibilidad de incorporar la vacuna frente a la covid-19 de forma anual en el calendario de vacunación, los grupos de edad a los que esta vacuna debe ir dirigida, y la vacuna concreta que deba ser administrada, son decisiones que se deberán adoptar siguiendo los procedimientos de financiación y fijación de precios que incorporan el criterio de coste-efectividad.

Por último, la consideración de los costes sociales y macroeconómicos en el manejo de la pandemia conduce a la cuestión de si los criterios de equidad y los impactos en el bienestar de la población que van más allá de los estrictamente relacionados con la salud deberían incorporarse a la evaluación económica de las demás tecnologías sanitarias.

6.18. La inversión en equipamiento médico, medicamentos y digitalización durante la pandemia

Las Estadísticas de Gasto Sanitario Público revelan la centralización de la gestión de la pandemia. El gasto realizado por la Administración central pasó de representar menos del 0,9% del gasto sanitario público en el año 2019 al 2,2% en el año 2020. Por su parte, las estadísticas del gasto en productos farmacéuticos y sanitarios que publica el Ministerio de Hacienda, disponibles hasta 2021,

diferencian a partir de 2020 entre el gasto asociado y el no asociado a la covid-19 en productos sanitarios sin receta médica. En 2020, el 37,5% del gasto en esos productos se asoció a la covid-19 y cayó hasta menos de la mitad en 2021.

Siendo útiles las citadas fuentes para conocer la repercusión de la pandemia en el gasto sanitario público, hemos querido profundizar en ese análisis empleando una nueva fuente muy desagregada, la Plataforma de Contratación del Sector Público (PLACSP) (Ministerio de Hacienda y Función Pública 2022b)²¹ que recoge para todos los órganos de contratación del sector público, sean del Estado o de las CC. AA., información sobre la convocatoria de licitaciones y sus resultados, garantizando el principio de transparencia en los contratos del sector público. El Ivie había creado a partir de esa información una base de datos de contratos públicos (ContraPubIvie), con una estructura homogénea e información actualizada sobre cada una de las fases del proceso de licitación que, aun con algunas limitaciones, supone un gran avance para el análisis de la contratación pública en España. Partiendo de esa gran base de datos, se ha creado, depurado y analizado otra específica para las contrataciones relacionadas con la covid-19 en tres categorías: equipamiento médico y productos sanitarios; productos farmacéuticos, y sistemas de información y servicios de TIC («digitalización»). Se han comparado los años 2019 y 2020, último año prepandemia y primer año covid-19 respectivamente. Hemos comparado las licitaciones y contrataciones según su tramitación (de emergencia, en virtud del RDL7/2020 de 12 de marzo o no emergencia) y según el órgano de contratación. Este análisis permite hacer una aproximación del esfuerzo realizado por las CC. AA. y el Estado en la adquisición de recursos sanitarios para hacer frente al primer año de pandemia de la covid-19 en España.

Se analizó el número de licitaciones publicadas, el número de licitaciones adjudicadas y el importe de las licitaciones adjudicadas, aunque este se ha aproximado mediante el precio máximo sin IVA que el órgano contratante está dispuesto a pagar, registrado en la plataforma, y no mediante el precio efectivo pagado.

De la búsqueda inicial resultaron 78.654 registros, que corresponden a 38.511 licitaciones únicas (las que formaban parte de un lote, se agregaron) distintas (cada licitación puede

corresponder a más de un registro si está asociada a más de un código de actividad).

La partida que más se incrementó fue la relacionada con equipamiento médico y productos sanitarios, multiplicándose por seis el importe total de las licitaciones asociadas a este grupo entre 2019 y 2020. Las compras en este grupo realizadas por instituciones sanitarias fueron además las que experimentaron una mayor centralización, pasando a ser responsabilidad de la AGE el 58% del importe total licitado, mientras que este era prácticamente nulo con anterioridad a la pandemia.

Las compras de productos farmacéuticos han aumentado mucho menos que el equipamiento médico y productos sanitarios. De hecho, las proporciones se invierten. Mientras que en 2019 el importe de las licitaciones asociadas a medicamentos doblaba al de las licitaciones en equipamiento y productos sanitarios, en el año 2020 la relación es la opuesta. El reducido porcentaje de compras de productos farmacéuticos que se identificaron como tramitadas a través de la vía de emergencia muestra también el papel relativamente secundario que tuvieron los fármacos, con anterioridad a la campaña de vacunación, en la lucha contra la covid-19, comparado con el que tuvieron el resto de los recursos sanitarios. Por último, el análisis de las licitaciones relacionadas con los sistemas de información y servicios de TI pone de manifiesto el esfuerzo de las administraciones sanitarias para emprender la necesaria digitalización. El aumento del importe de las instituciones sanitarias durante el primer año de pandemia duplicó al experimentado por el resto de las instituciones contratantes.

6.19. Recursos humanos

Comparado con el aumento del gasto sanitario público en 2020 en los capítulos de consumos intermedios (22,1%) y de capital (73,6%), el 8,5% de incremento en el capítulo I (personal) durante 2020 ha sido relativamente moderado. Aunque se dispusieron varias vías legales para contratar de forma extraordinaria a personal que no cumplía los requisitos estándar, en orden a atender las necesidades extraordinarias covid (España 2020b, 2020g),

la falta de personal disponible, con profesionales sanitarios prácticamente en pleno empleo, limitó en la práctica las contrataciones. No hay datos comparables por CC. AA. de la expansión del empleo en el sector sanitario y en salud pública para hacer frente a la crisis covid-19. Los datos de afiliaciones a la Seguridad Social en el sector de actividades sanitarias muestran un incremento de 86.000 afiliados en febrero de 2021 comparado con el mismo mes de 2020, el previo a la crisis pandémica. Contando únicamente personal sanitario, las CC. AA. contrataron en total a 50.384 profesionales sanitarios durante el primer estado de alarma. De ellos, el 30% eran MIR en formación y el 26% EIR en formación, el 18% enfermeras jubiladas, el 15% médicos jubilados y el 10% otros profesionales procedentes del exterior, o previamente inactivos. La variabilidad entre CC. AA. ha sido notable. En tasas poblacionales, Asturias casi quintuplica a Cataluña. Tampoco hay información fiable sobre la consolidación de esa fuerza de trabajo en plantilla estructural. Las presiones sindicales y corporativas en ese sentido son intensas.

6.20. Cambios necesarios en la gestión sanitaria: organización, incentivos, recursos humanos y financiación

Muchas de las personas consultadas en las entrevistas en profundidad señalaban que con la covid-19 se acometieron algunos cambios que ya se reconocían como necesarios con anterioridad a la crisis sanitaria, pero que, debido a las resistencias al cambio y las inercias organizativas, seguían pendientes.

La telemedicina, iniciada o potenciada enormemente durante la pandemia, se revela como uno de los cambios permanentes en la atención sanitaria, aunque no se debe descuidar la atención presencial siempre que ofrezca un valor añadido para el paciente. La formación *online* de los profesionales y algunos aspectos ligados a la digitalización de la gestión, como los cuadros de mando y el uso de herramientas de *business intelligence*, que facilitan la gestión basada en información y permiten optimizar procesos en la gestión de listas de espera quirúrgica. Son innovaciones relevantes que posiblemente permanecerán en el sector sanitario.

Otro logro de los tiempos de pandemia que podría persistir en algunos hospitales es la mayor cooperación clínica entre distintos servicios, y la apertura de nuevos canales de comunicación, así como la continuidad de equipos multidisciplinares estables formados durante la crisis covid-19. Los servicios de microbiología, medicina preventiva, informática, de bioingeniería o de análisis de datos se han integrado con el resto del hospital durante la crisis, y esa intensificación de la comunicación ha perdurado. Pero esta mejora no es generalizada, de hecho, se ha señalado que se echan en falta sistemas más estables para fijar vías de comunicación entre los profesionales sanitarios en los hospitales. Asimismo, allí donde hospitales públicos y privados habían conseguido trabajar en red de forma integrada durante la primera ola, lo han seguido haciendo en las oleadas sucesivas. Las mejoras de equipamiento médico conseguidas durante la crisis sanitaria se mantienen.

Pero frente a esos logros y mejoras persistentes, algunas otras se han ido desvaneciendo con el tiempo, en particular se ha vuelto a las rigideces del marco normativo de la gestión y a la burocracia. Lo que es peor, el renacido y renovado profesionalismo que salvó al sector durante los peores meses de la crisis se ha ido desvaneciendo o apagando, en un contexto de agotamiento de profesionales sometidos a cargas de trabajo persistentemente desmedidas, y de sentimientos negativos hacia los de otras especialidades que no han sufrido aumentos en su carga de trabajo o incluso la han visto reducida. La nueva normalidad intramuros del hospital se termina pareciendo bastante a la vieja. La necesidad de cuidar a los profesionales y su reconocimiento dentro y fuera de la organización son piezas importantes para el cambio de gestión deseado.

Pese a que la pandemia ofreció «una prueba de concepto de que cuando hay autonomía, hay flexibilidad y se recupera el profesionalismo, el sistema sanitario es esplendoroso», muchas de las personas entrevistadas coincidieron en señalar que se había desaprovechado, al menos de momento, la oportunidad de hacer que las herramientas que confieren estas virtudes se implantaran de manera estructural. Es preciso cambiar el marco de la gestión sanitaria en España, se debe pasar de la gestión actual —administrativa y burocrática—, a una gestión moderna que, teniendo en cuenta las especificidades de la sanidad, emplee herramientas de gestión

empresarial, dirigida a ofrecer resultados. Para ello, es preciso un cambio conceptual en la gestión pública. Personalidad jurídica, consejos de administración, cambios regulatorios que confieran autonomía de gestión por una parte, pero transparencia y rendición de cuentas por otra. Es urgente la reforma, largamente pendiente, de la Administración Pública y del derecho público, inadecuado para la prestación de servicios sanitarios que se han apuntado por los expertos como vías a seguir.

Tras la pandemia, las necesidades de atención sanitaria de la población serán mayores que antes. La etapa postpandémica será un período crítico, con las necesidades de prevención, diagnóstico y tratamiento de la covid-19 pero, además, con las necesidades derivadas de las secuelas físicas, mentales y emocionales de la población, y de los profesionales, debidas a la covid-19 y las necesidades derivadas de los retrasos en la asistencia de pacientes no covid-19. El sistema sanitario posiblemente consolide el gasto extraordinario ocasionado por la covid-19 en los años 2020 y 2021 (AIREF 2021).

Si los hospitales pueden mantener todavía rescoldos de la luz y el calor que vino con la pandemia, el panorama en atención primaria es pesimista: vuelta a la burocracia y a utilizar las consultas y los tiempos como unidad de medida. La mayor autonomía de gestión y financiera de los centros de salud, las figuras de asistente clínico o apoyo administrativo que podrían aliviar a los profesionales sanitarios y evitar ineficiencias asignativas (ocurre, por ejemplo, si una tarea la puede hacer una enfermera y se encarga a una médica, o la puede hacer una auxiliar de enfermería y se asigna a una enfermera, o una administrativa, pero la hace un médico). La atención primaria, tal como está organizada, sigue exhibiendo problemas generalizados de ese calibre. Por el contrario, es importante y urgente que la AP asuma funciones esenciales como la atención comunitaria, domiciliaria, de pacientes terminales, a los residentes en residencias de mayores y otros centros residenciales y en las escuelas. Además, es necesario potenciar el rol de la enfermería y combinar su especialización con la globalidad del cuidado a los pacientes, que es la seña identitaria de esa profesión.

Una lección importante de la pandemia es que la excesiva hiperespecialización tiene inconvenientes. Lo ideal sería una gran plasticidad de los profesionales para hacer frente a situaciones de alta

gravedad. Los profesionales deben tener una formación que asegure competencias básicas mínimas y una polivalencia que les permita enfrentarse a dichas situaciones. Combinar una buena formación generalista con la formación especializada favorece la calidad asistencial.

Finalmente, conviene reforzar las estructuras de salud pública, con el Centro Estatal de Salud Pública, y la arquitectura institucional con reglas de juego claras para la evaluación de tecnologías sanitarias.

APÉNDICE

A.1. Nombre, puesto y centro de las personas incluidas en las entrevistas en profundidad

Nombre	Puesto	Centro
Olga Pané Mena	Directora gerente	Parc Salut Mar, Cataluña
Alfredo Martínez Larrea	Director gerente	Complejo Hospitalario de Navarra, Comunidad de Navarra
Manel del Castillo Rey	Director gerente	Hospital Sant Joan de Déu, Cataluña
Pedro Marcos Rodríguez	Director de Atención Hospitalaria	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Galicia
Fernando Lamelo Alfonsín	Responsable de la Unidad de Coordinación con residencias sociosanitarias	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Galicia
José Luis Jiménez Martínez	Médico internista	Centro Médico El Carmen de Ourense, Galicia
Álvaro Castellanos Ortega	Médico intensivista (jefe de servicio de medicina intensiva)	Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, Comunitat Valenciana
Enrique González Rodríguez	Director de enfermería	Área Sanitaria de A Coruña y Cee, Galicia
Rafael Sotoca Covalada	Médico de familia	Centro de salud de Nazaret, Comunitat Valenciana
Antoni Sisó Almirall	Médico de familia	Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerre (CAPSBE) Presidente de la CAMFiC

A.2. Términos utilizados para identificar licitaciones relacionadas con la emergencia sanitaria ocasionada por la covid-19

anticorp	ffp2	muestrasnasofaringeas
anticuerpo	ffp3	pandemia
antigen	gafas	pantallas
antigen	gorros	pantalle
bata	guantes	pcr
batasdesechables	guants	proteccionintegral
batasesteriles	hidroalcoholi	proteccionfacial
bates	hidroalcoholico	proteccionindividual
buzosde proteccion	humidifica	proteccionprofesionallssanitaris
calzas	ifema	protectorrespi
cofias	intubacion	pulsioxime
coronavirus	kn95	pulsioximetro
covid	manguitos	respirado
davantal	maniguet	respirato
delantales	mascare	rx
ecograf	mascarilla	sarscov
electrocardiografo	materialdeproteccioiantisepsia	termometros
EPI	materialdeproteccion	testdiagnosticsperalasea_cov_2
equiposdeproteccion	materialgenericoparahigieneyproteccion	vacuna
escovillo	materialperlahigienetejaidesinfeccio	ventila
		ventillacio

Bibliografía

- ABÁSOLO, Ignacio, José M.^a ABELLÁN, Víctor ABRAIRA, M.^a Teresa ACAITURRI, ACICI (Asociación Catalana Control Infeccions), Cristina ADROHER, José Luis AGUAYO, Lorena AGUILERA, Antònia AGUSTÍ, Carlos AIBAR *et al.* *Por un Hispa-NICE: ahora o nunca*. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.aes.es/Publicaciones/Manifiesto-pro-Autoridad-Independiente-de-Evaluaci%C3%B3n-de-Practicas-y-Politiclas-Sanitarias-24122020.pdf>
- ABBAS, Kaja, Simon R. PROCTER, Kevin VAN ZANDVOORT, Andrew CLARK, Sebastian FUNK, Tewodaj MENGISTU, Dan HOGAN, Emili DANSEREAU, Mark JIT, Stefan FLASCHE *et al.* «Routine childhood immunisation during the COVID-19 pandemic in Africa: a benefit–risk analysis of health benefits versus excess risk of SARS-CoV-2 infection». *The Lancet Global Health* 8, n.º 10 (octubre de 2020): e1264-e1272. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30308-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30308-9)
- ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE, ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE y ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE. «COVID-19: For national and European research coordination». *Communiqué*, 6 de mayo de 2020. Disponible en: <http://www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19-for-national-and-European-research-coordination.pdf>
- ACCORSI, Emma K., Amadea BRITTON, Katherine E. FLEMING, Zachary R. SMITH, Nong SHANG, Gordana DERADO, Joseph MILLER, Stephanie J. SCHRAG y Jennifer R. VERANI. «Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants». *JAMA* 327, n.º 7 (2022): 639-651. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2022.0470>
- ACEMOGLU, Daron y James A. ROBINSON. *Why nations fail: The origins of power, prosperity, and poverty*. Nueva York: Crown Publishers, 2012.
- . *El pasillo estrecho. Estados, sociedades y cómo alcanzar la libertad*. Madrid: Planeta, 2019.
- ADAM, David. «Scientists fear that ‘covidization’ is distorting research». *Nature* 588, n.º 7838 (2020): 381-382. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA649629260&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=00280836&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7Ee37449d7>
- ADAPTIVE PLATFORM TRIALS COALITION. «Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations». *Nature Reviews Drug Discovery* 18, n.º 10 (2019): 797-807. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0034-3>
- AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Desarrollo de vacunas. Madrid: Ministerio de Sanidad [infografía]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/img/AEMPS_Infografia-desarrollo.jpg [consulta: octubre de 2022].
- AES (Asociación de Economía de la Salud). *Posición de la asociación de economía de la salud en relación a la necesidad de un mayor uso de la evaluación económica en las decisiones*

- que afectan a la financiación pública de las prestaciones y tecnologías en el Sistema Nacional de Salud. Mataró, Barcelona, 2008. Disponible en: <http://www.aes.es/Publicaciones/AESE2.pdf>
- . *Sistema Nacional de Salud: diagnóstico y propuestas de avance*. Mataró, Barcelona, noviembre de 2013. Disponible en: <https://www.aes.es/sns-diagnostico-propuestas/>
- AFEYAN, Noubar y Gary P. PISANO. «What evolution can teach us about innovation. Lessons from the life sciences». *Harvard Business Review*, septiembre-octubre 2021. Disponible en: <https://hbr.org/2021/09/what-evolution-can-teach-us-about-innovation>
- AGUADO, Ildelfonso H. y Daniel G. ABIÉTAR (coords.). *Informe sobre la Agencia Estatal de Salud Pública. Propuesta de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) para su diseño y funcionamiento*. Barcelona: SESPAS (Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria), 2021. Disponible en: <https://sespas.es/2021/10/07/sespas-hace-publicas-sus-propuestas-para-el-diseño-y-funcionamiento-de-las-futura-agencia-estatal-de-salud-publica/>
- AIREF (Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal). *Gasto hospitalario del sistema nacional de salud: farmacia e inversión en bienes de equipo*. Madrid, 2020 (Evaluación del gasto público 2019). Disponible en: <https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/SANIDAD/PDF-WEB-Gasto-hospitalario-del-SNS.pdf>
- . *Informe sobre los proyectos y líneas fundamentales de los presupuestos de las administraciones públicas 2022*. Madrid, 2021 (Informe n.º 48/21). Disponible en: https://www.airef.es/wp-content/uploads/2021/10/Informe-PGE-2022_20211029-2.pdf
- ALCALÁ Juan F., Laura LIMIA, Ricardo GÓMEZ, María D. MARTÍN, Begoña CORTÉS, José L. ZAMBRANA, Marta ENTRENAS, Ana I. PÉREZ, María D. LÓPEZ, Javier GARCÍA *et al.* «Calcifediol treatment and hospital mortality due to covid-19: a cohort study». *Nutrients* 13, n.º 6 (2021): 1760. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13061760>
- ALCALÁ, Francisco y Fernando JIMÉNEZ. *Los costes económicos del déficit de calidad institucional y la corrupción en España*. Bilbao: Fundación BBVA, 2017 (Informes 2018 Economía y Sociedad). Disponible en: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2018/10/DE-Ivie-2016_costes-economicos-deficit-calidad-institucional.pdf
- ALMAZÁN, María y M.ª del Pilar RODRÍGUEZ. «Conocimiento y percepción de las medidas adoptadas frente a la covid-19 por los profesionales de atención primaria al inicio de la pandemia». *Medicina general* 9, n.º 3 (2020): 95-103. Disponible en: <https://mgvf.org/conocimiento-y-percepcion-de-medidas-frente-la-covid-19-por-profesionales-de-atencion-primaria-al-inicio-de-la-pandemia/>
- ANDREWS, Nick, Julia STOWE, Freja KIRSEBOM, Samuel TOFFA, Tim RICKEARD, Eileen GALLAGHER, Charlotte GOWER, Meaghan KALL, Natalie GROVES, Anne M. O'CONNELL *et al.* «Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 16 (2022): 1532-1546. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
- ANNA, Cara. «World faces shortage of syringes as COVID vaccine doses rise». APNews, 28 de octubre de 2021. Disponible en: <https://apnews.com/article/coronavirus-pandemic-health-africa-kenya-world-health-organization-9c54626fa6c92b3fcef7bf975ffd3ae7>
- ANSEDE, Manuel. «Los ejecutivos de Pfizer y Moderna deberían ser más altruistas al calcular sus ganancias». *El País*, 6 de enero de 2022. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2022-01-06/los-ejecutivos-de-pfizer-y-moderna-deberian-ser-mas-altruistas-al-calcular-sus-ganancias.html>
- ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. «Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke

- by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients». *BMJ (British Medical Journal)* 8, n.º 308 (1994): 81-106. Erratum in: *BMJ* 1994;308(6943):1540. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298418/>
- ARABI, Yaseen M., Anthony C. GORDON, Lennie P. G. DERDE, Alistair D. NICHOL, Srinivas MURTHY, Farah AL BEIDH, Djillali ANNANE, Lolowa AL SWAIDAN, Abi BEANE, Richard BEASLEY *et al.* «Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial». *Intensive Care Medicine* 47, n.º 8 (2021): 867-886. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06448-5>
- ARES, Sara, M.ª Pilar ASTIER, Raquel GÓMEZ, María FERNÁNDEZ y José M. BUENO. «Gestión de los recursos humanos y estrategias de vacunación en atención primaria en Europa en la pandemia COVID-19». *Atención Primaria* 53, n.º 10 (diciembre de 2021): 102132. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102132>
- ATTACC, ACTIV-4A y REMAP-CAP INVESTIGATORS. «Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 385, n.º 9 (2021): 790-802. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
- BALACHANDRAN, Vinod P., Marta LUKSZA, Julia N. ZHAO, Vladimir MAKAROV, John A. MORAL, Romain REMARK, Brian HERBST, Gokce ASKAN, Umesh BHANOT, Yasin SENBABAOGU *et al.* «Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer». *Nature* 551 (2017): 521-516. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature24462>
- BALLANTYNE, Nathan y David DUNNING. «Which experts should you listen to during the pandemic?». Observations/Opinion. Scientific American, 8 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.scientificamerican.com/blog/observations/which-experts-should-you-listen-to-during-the-pandemic/>
- BANDYOPADHYAY, Soham, Ronnie E. BATICULON, Murtaza KADHUM, Muath ALSER, Daniel K. OJUKA, Yara BADEREDDIN, Archith KAMATH, Sai A. PAREPALLI, Grace BROWN, Sara IHARCHANE *et al.* «Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: A systematic review». *BMJ Global Health* 5, n.º 12 (2020): e003097. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003097>
- BANSAL, Shweta, Babak POURBOHLOUL y Lauren A. MEYERS. «A comparative analysis of influenza vaccination programs». *PLoS Medicine* 3, n.º 10 (2006): e387. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030387>
- BARBER, Patricia y Beatriz GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL. *Estimación de la oferta y demanda de médicos especialistas: España 2018-2030*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/profesiones/necesidadEspecialistas/docs/20182030EstimacionOfertaDemandaMedicosEspecialistasV2.pdf>
- . *Informe Oferta-Necesidad de Especialistas Médicos 2021-2035*. Madrid: Ministerio de Sanidad, enero de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/profesiones/necesidadEspecialistas/docs/2022Estudio_Oferta_Necesidad_Especialistas_Medicos_2021_2035V3.pdf
- BARDA, Noam, Noa DAGAN, Yatir BEN-SHLOMO, Eldad KEPTEN, Jacob WAXMAN, Reut OHANA, Miguel A. HERNÁN, Marc LIPSITCH, Isaac KOHANE, Doron NETZER *et al.* «Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting». *The New England Journal of Medicine* 385, n.º 12 (2021): 1078-1090. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
- BAR-ON, Yinon M., Yair GOLDBERG, Micha MANDEL, Omri BODENHEIMER, Ofra AMIR, Laurence FREDMAN, Sharon ALROY, Nachman ASH, Amit HUPPERT y Ron MILO.

- «Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 18 (2022): 1712-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201570>
- BAROUCH, Dan H. y Gary N. NABEL. «Adenovirus vector-based vaccines for human immunodeficiency virus type 1». *Human Gene Therapy* 16, n.º 2 (febrero de 2005): 149-156. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.149>
- BATTISTA, Renaldo N., André P. CONTANDRIOPOULOS, François CHAMPAGNE, J. Ivan WILLIAMS, Raynald PINEAULT y Pierre BOYLE. «An integrative framework for health-related research». *Journal of Clinical Epidemiology* 42, n.º 12 (1989): 1155-1160. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90113-3](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90113-3)
- BELLI, Simone, Rogério MUGNAINI, Joan BALTÀ y Ernest ABADAL. «Coronavirus mapping in scientific publications: When science advances rapidly and collectively, is access to this knowledge open to society?». *Scientometrics* 124 (2020): 2661-2685. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03590-7>
- BENEDICTO, Miguel Á. «Los retos de Europa y su futuro tras la pandemia de la COVID-19». Documento de Opinión n.º 72/2020. Madrid: IEEA (Instituto Español de Estudios Estratégicos), 2020. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7552108>
- BENNETT INSTITUTE FOR APPLIED DATA SCIENCE y CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine). COVID-19 TrialsTracker. Disponible en: <https://covid19.trialstracker.net/> [consulta: junio de 2022].
- BERNAL, Enrique, Carlos CAMPILLO, Beatriz GONZÁLEZ LÓPEZ-VARCÁRCCEL, Ricard MENEU, Jaume PUIG, José R. REPULLO y Rosa M.ª URBANOS. «La sanidad pública ante la crisis. Recomendaciones para una actuación pública sensata y responsable». Documento de debate. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 2012. Disponible en: https://www.aes.es/Publicaciones/DOCUMENTO_DEBATE_SNS_AES.pdf
- BERNAL, Enrique, Sandra GARCÍA, Juan OLIVA, Fernando I. SÁNCHEZ, José R. REPULLO, Luz M.ª PEÑA, Manel RIDAO y Cistrina HERNÁNDEZ. «España. Informe del Sistema Sanitario Español». *Sistemas sanitarios en transición* 20, n.º 2 (2018). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/pdf/REVISION_SISTEMA_SANITARIO_ESPANOL_2018.pdf
- BETTENCOURT, Paulo, Julius MÜLLER, Annalisa NICASTRI, Daire CANTILLON, Meera MADHAVAN, Philip D. CHARLES, Carine B. FOTSO, Rachel WITTENBERG, Naomi BULL, Nawamin PINPATHOMRAT *et al.* «Identification of antigens presented by MHC for vaccines against tuberculosis». *npj Vaccines* 5 (2020): 2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0148-y>
- BHATT, Deepak y Cyrus MEHTA. «Adaptive designs for clinical trials». *The New England Journal of Medicine* 375, n.º 1 (2016): 65-74. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMr1510061>
- BIKDELI, Bikdeli, Saurav CHATTERJEE, Shilpkumar ARORA, Manuel MONREAL, David JIMÉNEZ, Harlan M. KRUMHOLZ, Samuel Z. GOLDBABER, Mitchell S. V. ELKIND y Gregory PIAZZA. «Cerebral venous sinus thrombosis in the U.S. population, after adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccination, and after COVID-19». *Journal of the American College of Cardiology* 78, n.º 4 (2021): 408-411. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2021.06.001>
- BLOOMBERG L.P. Bloomberg Innovation Index. Nueva York. Disponible en: <https://www.bloomberg.com>

- BOLISLIS, Winona R., María L. DE LUCIA, Felipe DOLZ, Runyi MO, Makoto NAGAOKA, Heraclio RODRIGUEZ, May L. WOON, Wei YU y Thomas C. KÜHLER. «Regulatory agilities in the time of COVID-19: overview, trends, and opportunities». *Clinical Therapeutics* 43, n.º 1 (2021):124-139. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.015>
- BOROBIA, Alberto M., Antonio J. CARCAS, Mayte PÉREZ, Luis CASTAÑO, M.ª Jesús BERTRAN, Javier GARCÍA, Magdalena CAMPINS, Antonio PORTOLÉS, María GONZÁLEZ, M.ª Teresa GARCÍA *et al.* «Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial». *The Lancet* 398, n.º 10295 (2021): 121-130. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3)
- BOSQUET, Antoine, Comlan AFFO, Ludovic PLAISANCE, Géraldine POENOU, Emmanuel MORTIER e Isabelle MAHÉ. «Outside any therapeutic trial prescription of hydroxychloroquine for hospitalized patients with covid-19 during the first wave of the pandemic: A national inquiry of prescription patterns among French hospitalists». *PLoS One* 17, n.º 1 (2022): e0261843. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261843>
- BRAINARD, Jeffrey. «‘COVID-ization’ of research levels off». *Science* 376, n.º 6595 (2022): 782-783. Disponible en: https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.add0532?casa_token=dDTd6OT6IMkAAAAA:EctTP4fP_u9sZq4WCVD-wk9UI0gHFyKj5yH0lncpRnVEJw8XXJJGDaOC8kMyooZMIS98cJeluloGuQ
- BRAITHWAITE, Jeffrey. «Changing how we think about healthcare improvement». *BMJ (British Medical Journal)* 361 (2018): k2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2014>
- BRATULIC, Anna. «Pfizer’s COVID-19 drug Paxlovid remains 89% effective at final analysis». *FirstWord PHARMA*. Nueva York: FirstWord, 14 de diciembre de 2021a. Disponible en: <https://firstwordpharma.com/story/5461545>
- . «CureVac scales back mRNA product manufacturing». *FirstWord PHARMA*. Nueva York: FirstWord, 14 de septiembre de 2021b.
- . «Moderna touts early data for mRNA-based flu vaccine». *FirstWord PHARMA*. Nueva York: FirstWord, 10 de diciembre de 2021c.
- BRILLIANT, Larty, Lisa DANZIG, Karen OPPENHEIMER, Agastya MONDAL, Rick BRIGHT y W. Ian LIPKIN. «The forever virus. A strategy for the long fight against COVID-19». *Foreign Affairs*, julio-agosto de 2021. Disponible en: <https://www.foreignaffairs.com/articles/united-states/2021-06-08/coronavirus-strategy-forever-virus>
- BRITTON, Amadea, Katherine E. FLEMING, Nong SHANG, Zachary R. SMITH, Tandin DORJI, Gordana DERADO, Emma K. ACCORSI, Umed A. AJANI, Joseph MILLER, Stephanie J. SCHRAG *et al.* «Association of COVID-19 vaccination with symptomatic SARS-CoV-2 infection by time since vaccination and Delta variant predominance». *JAMA* 327, n.º 11 (2022): 1032-1041. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2022.2068>
- BRUAT, Camille, Elisabeth MONNET, Jean M. AZANOWSKY, Bernard FALIU, Zeina MANSOUR y Franck CHAUVIN. «Interaction between science advice and policymaking in time of COVID-19: a French perspective». *European Journal of Public Health* 32, n.º 3 (junio de 2022): 468-473. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac008>
- BRUSSELAERS, Nele, David STEADSON, Kelly BJORKLUND, Sofia BRELAND, Jens S. SÖRENSEN, Andrew EWING, Sigurd BERGMANN y Gunnar STEINECK. «Evaluation of science advice during the COVID-19 pandemic in Sweden». *Humanities and Social*

- Sciences Communications* 9 (2022): 91. Disponible en: <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01097-5>
- BUBAR, Kate M., Kyle REINHOLT, Stephen M. KISSLER, Marc LIPSITCH, Sarah COBEY, Yonatan H. GRAD y Daniel B. LARREMORE. «Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus». *Science* 371 (febrero de 2021): 916-921. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abe6959>
- BUGIN, Kevin y Janet WOODCOCK. «Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials». *Nature Review Drug Discovery* 20, n.º 4 (2021): 254-255. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33633370/>
- BUTLER, Christopher C., Ly M. YU, Jienchi DORWARD, Oghenekome GBINIGIE, Gail HAYWARD, Benjamin R. SAVILLE, Oliver VAN HECKE, Nicholas BERRY, Michelle A. DETRY, Christina SAUNDERS *et al.* «Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial». *The Lancet Respiratory Medicine* 9, n.º 9 (septiembre de 2021): 1010-1020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00310-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00310-6/fulltext)
- CÁCERES, Pilar y Sara SIERRA. «La crisis de los equipos de protección individual en la pandemia por la COVID-19 y el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo». *Revista española de salud pública* 95 (octubre de 2021): e202110149. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8239229.pdf>
- CAMFiC (Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària). *Atenció Primària en l'era post-COVID: revolució per a la transformació*. Barcelona, 2021 (Informes CAMFiC /03). Disponible en: http://gestor.camfic.cat/uploads/ITEM_14356_EBLOG_4160.pdf
- CAMPILLO, Carlos, Laura VALLEJO y Néboa ZOZAYA. «Innovación tecnológica y financiación de prestaciones». *Cuadernos económicos de ICE* n.º 196 (2018): 9-34. Disponible en: <http://www.revistasice.com/index.php/CICE/article/view/6742/6693>
- CARLSEN, Ellen Ø., Maria C. MAGNUS, Laura OAKLEY, Deshayne B. FELL, Margrethe GREVE, Jonas M. KINGE y Siri E. HÅBERG. «Association of COVID-19 vaccination during pregnancy with incidence of SARS-CoV-2 infection in infants». *JAMA Internal Medicine* 182, n.º 8 (junio de 2022): 825-831. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2442>
- CARMEN, Joshua M., Shikha SHRIVASTAVA, Zhongyan LU, Alexander ANDERSON, Elaine B. MORRISON, Rajeshwer S. SANKHALA, Wei H. CHEN, William C. CHANG, Jessica S. BOLTON, Gary R. MATYAS *et al.* «SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccine induces robust innate immune activity driving polyfunctional spike-specific T cell responses». *npj Vaccines* 6 (2021): 151. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00414-4>
- CARREÑO, Beatriz M., Vincent MAGRINI, Michelle BECKER, Saghar KAABINEJADIAN, Jasreet HUNDAL, Allegra A. PETTI, Amy LY, Wen R. LIE, William H. HILDEBRAND, Elaine R. MARDISET *et al.* «A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells». *Science* 348, n.º 6236 (2015): 803-808. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa3828>
- CARUSO, Catherine. «Come One, Come All». News & Research. Boston: Harvard Medical School, 3 de marzo de 2022. Disponible en: <https://hms.harvard.edu/news/come-one-come-all>
- CASSOLA, Adèle, Patrick FAFARD, Ranjana NAGI y Steven J. HOFFMAN. «Tensions and opportunities in the roles of senior public health officials in Canada: A qualitative study». *Health Policy* 126, n.º 10 (octubre de 2022): 988-995. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851022001907>

- CASTILLO, Juna C., Amrita AHUJA, Susan ATHEY, Arthur BAKER, Eric BUDISH, Tasneem CHIPTY, Rachel GLENNERSTER, Scott D. KOMINERS, Michael KREMER, Greg LARSON *et al.* «Market design to accelerate COVID-19 vaccine supply». *Science* 371, n.º 6534 (2021): 1107-1109. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abg0889>
- CASTILLO, Manel del. *La sanidad española: retos pendientes* [conferencia]. Palma de Mallorca: VI Programa Experto en Política Sanitaria y Farmacoeconomía. Las nuevas terapias. Alcance y financiación, 19 de septiembre de 2021.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Excess Deaths Associated with COVID-19. Atlanta: National Center for Health Statistics. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsr/covid19/excess_deaths.htm [consulta: noviembre de 2021].
- CDTI-E.P.E. (Dirección General del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial). CDTI. Madrid: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Disponible en: <https://www.cdti.es/> [consulta: diciembre de 2022].
- CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations). Our portfolio. Washington D. C.: Banco Mundial. Disponible en: <https://cepi.net/our-portfolio> [consulta: diciembre de 2022].
- CERQUEIRA, Thiago, Jason R. ANDREWS, Viviane S. BOAVENTURA, Otavio T. RANZANI, Vinicius DE ARAÚJO, Enny S. PAIXÃO, Juracy BERTOLDO, Tales M. MACHADO, Matt D. T. HITCHINGS, Murilo DORION *et al.* «Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study». *The Lancet Infectious Diseases* 22, n.º 6 (junio de 2022): 791-801. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2822%2900140-2/fulltext>
- CGCOM (Consejo General de Colegios Médicos de España). *Profesión médica y reforma sanitaria. Propuestas para una acción inmediata*. Madrid, diciembre de 2012.
- CHANG, Serina, Emma PIERSON, Pang W. KOH, Jaline GERARDIN, Beth REDBIRD, David GRUSKY y Jure LESKOVEC. «Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening». *Nature* 589 (2021): 82-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2923-3>
- CHICO, Pablo, Paula GRAS, Juan G. MORA, Natividad ALGADO, José SÁNCHEZ y Pere LLORENS. «Impacto de la pandemia de COVID-19 en los trabajadores sanitarios del servicio de urgencias de un hospital terciario». *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias* 32, n.º 4 (agosto de 2020): 227-232. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7525729>
- CIORBA, Florin R., Javier FLORES, Raúl HERNÁNDEZ, Joan INGLÉS y M.ª Montserrat OLONA. «Factores de riesgo de contagio de la covid-19 en personal sanitario». *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales* 24, n.º 4 (octubre de 2021): 370-382. Disponible en: <http://doi.org/10.12961/aprl.2021.24.04.04>
- CIS (Centro de Investigaciones Sociológicas). «Barómetro Sanitario 2019». Estudio n.º 8819. Madrid: Ministerio de Sanidad, Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del SNS, 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/gl/estadEstudios/estadisticas/BarometroSanitario/Barom_Sanit_2019/Resultados_Totales.pdf
- CISNS (Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud). Pleno del día 4 de febrero de 2020: «Análisis de la situación actual de la epidemia causada por el virus 2019-nCoV (virus de Wuhan)». Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/od2020.pdf>

- . Pleno de 4 de enero de 2021. Disponible en: «Situación epidemiológica covid-19 y actualización sobre vacunas frente a covid-19». Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/od2021.pdf>
- . Pleno de 4 de enero de 2022: «Conjunta con la Conferencia Sectorial de Educación y la Conferencia General de Política Universitaria». Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/od2022.pdf>
- COCHRANE. «The difference we make». Londres. Disponible en: <https://www.cochrane.org/about-us/difference-we-make> [consulta: 3 de julio de 2022].
- COCIR (The European Coordination Committee of the Radiological, Electromedical and Healthcare IT Industry). *Medical imaging equipment age profile & density: 2021 edition*. Bruselas: BluePoint Brussels, 2021. Disponible en: <https://www.cocir.org/media-centre/publications/article/cocir-medical-imaging-equipment-age-profile-density-2021-edition.html>
- COHEN, Jon y Sofia MOUTINHO. «Brazil announces ‘fantastic’ results for Chinese-made COVID-19 vaccine, but details remain sketchy: With an efficacy of more than 70%, the Sinovac vaccine could help Brazil slow the devastating toll COVID-19 is taking on the country». News/Scienceinsider. *Science*, 7 de enero de 2021a. Disponible en: <https://www.science.org/content/article/brazil-announces-fantastic-results-china-made-covid-19-vaccine-details-remain-sketchy>
- . «Third time’s the charm? Brazil scales back efficacy claims for COVID-19 vaccine from China». News/Scienceinsider. *Science*, 7 de enero de 2021b. Disponible en: <https://www.science.org/content/article/third-time-s-charm-brazil-scales-back-efficacy-claims-covid-19-vaccine-china>
- COIERA, Enrico. «Why system inertia makes health reform so difficult». *BMJ (British Medical Journal)* 342 (2011): d3693. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3693>
- COLMAN, Elien, Marta WANAT, Herman GOOSSENS, Sarah TONKIN-CRINE y Sibyl ANTHIERENS. «Following the science? Views from scientists on government advisory boards during the COVID-19 pandemic: a qualitative interview study in five European countries». *BMJ (British Medical Journal)* 6, n.º 9 (2021): e006928. Disponible en: <https://gh.bmj.com/content/6/9/e006928>
- COMAS, Adelina, Joseba ZALAKAÍN, Elizabeth LEMMON, David HENDERSON, Charles LITWIN, Amy T. HSU, Andrea E. SCHMIDT, Greg ARLING, Florian KRUSE y José L. FERNÁNDEZ. «Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence». Londres: ILPN (International Long-term Care Policy Network), febrero de 2021. Disponible en: https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2021/02/LTC_COVID_19_international_report_January-1-February-1-2.pdf
- COMISIÓN EUROPEA. *Recomendación del Consejo relativa al Programa Nacional de Reformas de 2020 de España y por la que se emite un dictamen del Consejo sobre el Programa de Estabilidad de 2020 de España*. Bruselas, mayo de 2020a (COM[2020] 509 final). Disponible en: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/2020-european-semester-csr-comm-recommendation-spain_es.pdf
- . «COVID-19: La Comisión crea una primera reserva de emergencia de equipos médicos de rescEU». Comunicado de prensa. Bruselas, 19 de marzo de 2020b. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_20_476
- . «Coronavirus: Commission approves funding for training of healthcare professionals in intensive care skills». *Daily News*. Bruselas, 19 de agosto de 2020c. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/mex_20_1498

- . *Estrategia de la UE para las vacunas contra la COVID-19. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo Europeo y al Banco Europeo de Inversiones*. Bruselas, junio de 2020d (COM[2020] 245 final). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=ES>
- . «Remarks by Commissioner Kyriakides to the Informal Videoconference of EU Health Ministers». Bruselas, 7 de abril de 2021. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/commissioners/2019-2024/kyriakides/announcements/remarks-commissioner-kyriakides-informal-videoconference-eu-health-ministers_en
- CONGRESO DE LOS DIPUTADOS. *Conclusiones para la reconstrucción social y económica*. Madrid, 29 de julio de 2020a. Disponible en: https://www.congreso.es/docu/comisiones/reconstruccion/153_1_Aprobacion_Pleno.pdf
- . *Dictamen. Comisión para la Reconstrucción Social y Económica*. Madrid, 3 de julio de 2020b. Disponible en: https://www.congreso.es/docu/comisiones/reconstruccion/153_1_Dictamen.pdf
- . «Proyecto de Ley de fomento del ecosistema de las empresas emergentes». Boletín Oficial de las Cortes Generales n.º 81-1, serie A: Proyecto de Ley, de 27 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.digitales.es/wp-content/uploads/2021/12/BOCG-14-A-81-1.pdf>
- CONRY, Robert M., Albert F. LOBUGLIO, Marci WRIGHT, Lucretia SUMEREL, M. Joyce PIKE, Feng JOHANNING, Ren BENJAMIN, Dan LU y David T. CURIEL. «Characterization of a Messenger RNA polynucleotide vaccine vector». *Cancer Research* 55, n.º 7 (abril de 1995): 1397-1400. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/55/7/1397/502087/Characterization-of-a-Messenger-RNA-Polynucleotide>
- CONSEJO DE LA UE y CONSEJO EUROPEO. «Videoconferencia de los miembros del Consejo Europeo, 10 de marzo de 2020. Principales resultados». Bruselas 10 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.consilium.europa.eu/es/meetings/european-council/2020/03/10/>
- CONSEJO DE LA UE. *Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE*. Bruselas, 24 de marzo de 2021 (Expediente interinstitucional n.º 2018/0018[COD]). Disponible en: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-7310-2021-INIT/es/pdf>
- COOPER, Jessica, Neofytos DIMITRIOU y Ognjen ARANDJELOVIĆ. «How good is the science that informs government policy? a lesson from the U.K.» response to 2020 CoV-2 outbreak». *Journal of Bioethical Inquiry* 18, n.º 4 (2021): 561-568. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11673-021-10130-2>
- CRISCUOLO, Chiara, Peter GAL, Timo LEIDECKER, Francesco LOSMA y Giuseppe NICOLETTI. «The role of telework for productivity during and post-COVID-19: Results from an OECD survey among managers and workers». *OECD Productivity Working Papers*, No. 31, OECD Publishing, París: OECD Publishing, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/7fe47de2-en>
- CRS (Congressional Research Service). «Operation warp speed contracts for COVID-19 vaccines and ancillary vaccination materials». Insight. Washington, DC: Library of Congress's, 1 de marzo de 2021. Disponible en: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IN/IN11560>
- CRUE Universidades Españolas. Fondo Supera Covid-19. Madrid. Disponible en: <https://www.crue.org/proyecto/fondo-supera-covid-19/> [consulta: diciembre de 2022].

- CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas). Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Disponible en: <https://www.csic.es/es> [consulta: diciembre de 2022].
- CSSE (Center for Systems Science and Engineering). Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard. Baltimore: Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [consulta: noviembre de 2021].
- CULYER, Anthony J. «Cost, context, and decisions in health economics and health technology assessment». *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 34, n.º 5 (2018): 434-441. Disponible en: <http://doi.org/doi:10.1017/S0266462318000612>
- DAHLSTRÖM, Carl y VÍCTOR LAPUENTE. *Organizando el Leviatán. Por qué el equilibrio entre políticos y burócratas mejora los gobiernos*. Bilbao: Deusto, 2018.
- DAKIN, Jonathan. «Supply chain challenges creating hurdles to covid-19 vaccine production». *Pharmaceutical Technology* 45, n.º 4 (febrero de 2021): 60-64. Disponible en: <https://www.pharmtech.com/view/supply-chain-challenges-creating-hurdles-to-covid-19-vaccine-production>
- DAL-RÉ, Rafael, Magí FARRÉ y M.ª Isabel LUCENA. «Heterologous COVID-19 vaccination in Spain: A case study of individual autonomy in the real world». *Value in Health* 25, n.º 5 (mayo de 2022): 770-772. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.12.011>
- DANET, Alina. «Impacto psicológico de la COVID-19 en profesionales sanitarios de primera línea en el ámbito occidental. Una revisión sistemática». *Medicina Clínica* 156, n.º 9 (mayo de 2021): 449-458. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.med-cli.2020.11.009>
- DARDEN, Michael E., David DOWDY, Lauren GARDNER, Barton HAMILTON, Karen KOPECKY, Melissa MARX, Nicholas W. PAPAGEORGE, Daniel POLSKY, Kimberly POWERS, Elizabeth STUART *et al.* «Modeling to inform economy-wide pandemic policy: bringing epidemiologist and economist together». *NBER Working Paper* n.º 29475. Cambridge: NBER (National Bureau of Economic Research), noviembre de 2021. Disponible en: <http://doi.org/10.3386/w29475>
- DASGUPTA, Nabarun. «Safety consequences of off-label drugs used for COVID-19». *Drug Safety* 44, n.º 4 (2021): 399-402. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01056-0>
- DAVIS, Rachel y Danielle D'LIMA. «Building capacity in dissemination and implementation science: a systematic review of the academic literature on teaching and training initiatives». *Implementation Science* 15, n.º 1 (2020): 97. Disponible en: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13012-020-01051-6>
- DENNIS, Matthew. «Sanofi, GSK to seek approval of COVID-19 vaccine». *FirstWord PHARMA*, 23 de febrero de 2022. Disponible en: <https://firstwordpharma.com/story/5510815>
- DEUSTO BUSINESS SCHOOL. *Las claves de la Sostenibilidad del Sistema Sanitario. Foro de Transformación Sanitaria*. Bilbao, 2015.
- DIARIOFARMA. «Plan de acción para la transformación del Sistema Nacional de Salud en la era post covid-19», 16 de julio de 2020. Disponible en: <https://diariofarma.com/2020/07/16/plan-de-accion-para-la-transformacion-del-sistema-nacional-de-salud-en-la-era-post-covid-19>
- DIGITAL SCIENCE. Dimensions. Londres: Digital Science & Research Solutions Inc. Disponible en: <https://www.dimensions.ai/products/free/> [consulta: junio de 2022].

- DONG, Ensheng, Hongfu DU y Lauren GARDNER. «An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time». *The Lancet Infectious Diseases* 20, n.º 5 (mayo de 2020): 533-534. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- DORABAWILA, Vajeera, Dina HOEFER, Ursula E. BAUER, Mary T. BASSETT, Emily LUTTERLOH y Eli S. ROSENBERG. «Risk of infection and hospitalization among vaccinated and unvaccinated children and adolescents in New York after the emergence of the Omicron variant». *JAMA* 327, n.º 22 (2022): 2242-2244. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2792525>
- DORWARD, Jienchi, Ly M. YU, Gail HAYWARD, Benjamin R. SAVILLE, Oghenekome GBINIGIE, Oliver VAN HECKE, Emma OGBURN, Philip H. EVANS, Nicholas P. B. THOMAS, Mahendra G. PATEL *et al.* «Colchicine for COVID-19 in the community (PRINCIPLE): a randomised, controlled, adaptive platform trial». *British Journal of General Practice* 72, n.º 720 (julio de 2022): e446-e455. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440469/>
- DRAPER, Simon J., Anne C. MOORE, Anna L. GOODMAN, Carole A. LONG, Anthony A. HOLDER, Sarah C. GILBERT, Fergal HILL y Adrian V. S. HILL. «Effective induction of high-titer antibodies by viral vector vaccines». *Nature Medicine* 14, n.º 8 (2008): 819-821. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/nm.1850>
- DUTTA, Soumitra, Bruno LANVIN y Sacha WUNSCH (eds.). *The Global Innovation Index 2020: who will finance innovation?*. Ithaca: Cornell University; Fontainebleau: INSEAD; Ginebra: The World Intellectual Property Organization, 2020. Disponible en: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_gii_2020.pdf
- DUVAL, Daphne, Jennifer C. PALMER, Isobel TUDGE, Nicola PEARCE, Emer O'CONNELL, Allan BENNETT y Rachel CLARK. «Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review». *BMJ (British Medical Journal)* 377 (2022): e068743. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068743>
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK– ninth update. Estocolmo, 23 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>
- EIT HEALTH, EIT MANUFACTURING y CEBR (Council of European BioRegions). «Together for tackling the biomanufacturing & breakthrough technologies challenges in Europe. A European Landscape analysis to guide decision making process to recover EU sovereignty in Bioproduction and Medical Technology Value Chain». Octubre de 2021. Disponible en: <https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2021/10/Executive-summary-07102021.pdf>
- elconfidencial.com. «Sánchez carga contra los jueces y acusa al PP de jugar con las "cartas marcadas" en sus acusaciones», 26 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.elconfidencial.com/mundo/europa/2020-03-26/china-espana-coronavirus-test-fallidos-empresa_2519480/
- eldiario.es. «El Gobierno admite que compró 640.000 tests a la empresa china que mandó la primera remesa defectuosa», 27 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.eldiario.es/sociedad/gobierno-admite-empresa-primer-defectuosa_1_1105817.html
- Elsevier. Scopus. Ámsterdam. Disponible en: <https://www.scopus.com/> [consulta: marzo de 2021].
- EMA (European Medicines Agency). «COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets».

- News*. Amsterdam, 18 de marzo de 2021a. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag>
- . «EMA ends rolling review of CVnCoV COVID-19 vaccine following withdrawal by CureVac AG». *News*. Amsterdam, 12 de diciembre de 2021b. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag>
- . «COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring». *Human regulatory*. Amsterdam. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring> [consulta: julio de 2022a].
- . *EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines*. Amsterdam, 14 de julio de 2022b. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
- ENOLA, Javier, Carlos MACAYA, Julián PÉREZ y Marian BAS. «El Sistema Nacional de Salud como paradigma del dilema español». *Acta Sanitaria*. Madrid, 2 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/el-sistema-nacional-de-salud-como-paradigma-del-dilema-espanol/>
- ENTRENAS, Marta, Luis M. ENTRENAS, José M. VAQUERO, Juan F. ALCALÁ, José LÓPEZ, Roger BOUILLON y José M. QUESADA. «Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 203 (octubre de 2020): 105751. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
- ESCOBAR, Modesto y Pablo CABRERA. «Índice de calidad de la democracia». En A. Penadés y A. Garmendia (dir.). *Informe sobre la Democracia en España 2020: el año de la pandemia*. Madrid: Fundación Alternativas (2020): 223-252. Disponible en: https://www.fundacionalternativas.org/storage/publicaciones_archivos/0da9f7cbbc771b6742432c8dbe5b1051.pdf
- ESPAÑA. «Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios». Boletín Oficial del Estado n.º 268, de 6 de noviembre de 2009. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-17606>
- . «Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública». Boletín Oficial del Estado n.º 240, de 5 de octubre de 2011. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2011/BOE-A-2011-15623-consolidado.pdf>
- . «Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014». Boletín Oficial del Estado n.º 272, de 9 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/1/2017/11/08/9/con>
- . «Real Decreto-ley 6/2020, de 10 de marzo, por el que se adoptan determinadas medidas urgentes en el ámbito económico y para la protección de la salud pública». Boletín Oficial del Estado n.º 62, de 11 de marzo de 2020a. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-3434
- . «Orden SND/232/2020, de 15 de marzo, por la que se adoptan medidas en materia de recursos humanos y medios para la gestión de la situación de crisis sanitaria

- ocasionada por el COVID-19». Boletín Oficial del Estado n.º 68, de 15 de marzo de 2020b. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2020-3700>
- «Orden SND/265/2020 de adopción de medidas relativas a las residencias de personas mayores y centros sociosanitarios», Boletín Oficial del Estado n.º 78, 21 de marzo de 2020c. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3951>
 - «Orden SND/319/2020, de 1 de abril, por la que se modifica la Orden SND/232/2020, de 15 de marzo, por la que se adoptan medidas en materia de recursos humanos y medios para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19». Boletín Oficial del Estado n.º 93, de 3 de abril de 2020d. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2020/04/01/snd319>
 - «Orden SND/520/2020, de 12 de junio, por la que se modifican diversas órdenes para la flexibilización de determinadas restricciones de ámbito nacional establecidas tras la declaración del estado de alarma y se establecen las unidades territoriales que progresan a la fase 3 del Plan para la transición hacia una nueva normalidad». Boletín Oficial del Estado n.º 166, de 13 de junio de 2020e. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2020/06/12/snd520>
 - «Real Decreto Ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19». Boletín Oficial del Estado n.º 163, de 10 de junio de 2020f. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2020/06/09/21/con>
 - «Real Decreto Ley 29/2020, de 29 de septiembre, de medidas urgentes en materia de teletrabajo en las Administraciones Públicas y de recursos humanos en el Sistema Nacional de Salud para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19». Boletín Oficial del Estado n.º 259, de 30 de septiembre de 2020g. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2020/09/29/29/con>
- ESQUERDA, Montse y Joana TERES. «Pandemia covid-19, profesionalismo y contrato social». *Revista Clínica Española* 221, n.º 8 (octubre de 2021): 494-495. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.04.004>
- ESTCOURT, Lise J., Alexis F. TURGEON, Zoe K. MCQUILTEN, Bryan J. McVERRY, Farah AL-BEIDH, Djillali ANNANE, Yaseen M. ARABI, Donald M. ARNOLD, Abigail BEANE *et al.* «Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial». *JAMA* 326, n.º 17 (2021): 1690-1702. Disponible en: <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2021.18178>
- ESTRADA, José M., Juan MEDINO, M.ª José REBOLLO, Concepción CAMPOS y Elena PRIMO. «Consecuencias en la producción científica de la COVID-19». *Revista española de salud pública* 95 (mayo de 2021). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7957733.pdf>
- EUNETHTA (European Network for Health Technology Assessment). *Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model @ version 3.0*. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
- About EUnetHTA 21. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/about-eunethta/> [consulta: junio de 2022a].
 - HTA Core Model®. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/hta-core-model/> [consulta: junio de 2022b].
- EUROSTAT. EU trade since 2015 of COVID-19 medical supplies by categories. Luxemburgo: Comisión Europea. Disponible en: <https://data.europa.eu/data/datasets/rednxu8wk9icojx3xay4q?locale=en> [consulta: octubre de 2022a].

- . European Statistical. Recovery Dashboard. Luxemburgo: Comisión Europea. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/recovery-dashboard/> [consulta: octubre de 2022b].
- EVANS, Robert. «SAGE advice and political decision-making: 'Following the science' in times of epistemic uncertainty». *Social Studies of Science* 52, n.º 1 (2022): 53-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03063127211062586>
- FADSP (Federación de Asociaciones para la Defensa de la Sanidad Pública). *La sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Análisis de la situación y propuestas para asegurarla*. Madrid, junio de 2011. Disponible en: http://www.ascane.org/tmp/lecturas/doc_65351_FICHERO_NOTICIA_54511.pdf
- FDA (Food and Drug Administration). «Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for industry». Washington, DC, junio de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>
- . «Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry». Washington, DC, marzo de 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>
- FEIKIN, Daniel R., Melissa M. HIGDON, Laith J. ABU-RADDAD, Nick ANDREWS, Rafael ARAOS, Yair GOLDBERG, Michelle J. GROOME, Amit HUPPERT, Katherine L. O'BRIEN, Peter G. SMITH *et al.* «Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression». *The Lancet* 399, n.º 10328 (marzo de 2022): 924-944. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35202601/>
- FELL, Deshayne B., Tavleen DHINSA, Gillian D. ALTON, Eszter TÖRÖK, Sheryll DIMANLIG, Annette K. REGAN, Ann E. SPRAGUE, Sarah A. BUCHAN, Jeffrey C. KWONG, Sarah E. WILSON *et al.* «Association of COVID-19 vaccination in pregnancy with adverse peripartum outcomes». *JAMA* 327, n.º 15 (2022): 1478-1487. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790607>
- FENIN (Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria). *Perfil tecnológico hospitalario y propuestas para la renovación de tecnologías sanitarias. 2019 Informe. 2018 Datos actualizados*. Madrid: Barcelona, 2019. Disponible en: <https://www.fenin.es/recursos/estudios/621>
- FERGUSON, Neil M., Daniel LAYDON, Gemma NEDJATI, Natsuko IMAI, Kylie AINSLIE, Marc BAGUELIN, Sangeeta BHATIA, Adhiratha BOONYASIRI, Zulma CUCUNUBÁ, Gina CUOMO *et al.* *Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand*. Londres: Imperial College London, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.25561/77482>
- FERLAND, Lisa, Carlos CARVALHO, Joana GOMES, Favelle LAMB, Cornelia ADLHOCH, Carl SUETENS, Julien BEAUTÉ, Pete KINROSS, Diamantis PLACHOURAS, Tuula HANNILA *et al.* «Risk of hospitalization and death for healthcare workers with COVID-19 in nine European countries, January 2020–January 2021». *Journal of Hospital Infection* 119 (2022): 170-174. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.10.015>
- FILES, Daniel C., Michael A. MATTHAY, Carolyn S. CALFEE, Neil R. AGGARWAL, Adam L. ASARE, Jeremy R. BEITLER, Paul A. BERGER, Ellen L. BURNHAM, George CIMINO, Melissa H. COLEMAN *et al.* «I-SPY COVID adaptive platform trial for COVID-19 acute respiratory failure: rationale, design and operations». *BMJ Open* 12, n.º 6 (2022): e060664. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060664>

- FINANCIAL TIMES. «Countries that were unable to control their outbreaks have tended to suffer the most economic pain». Covid-19: The global crisis — in data. Charts and maps show paradoxes of a pandemic that has claimed a million lives. Londres, 18 de octubre de 2020. Disponible en: <https://ig.ft.com/coronavirus-global-data/>
- FLAMARIQUE, Leyre. «Una red de investigadores busca antivirales frente a la covid». *El País*, 16 de febrero de 2022. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2022-02-16/una-red-de-investigadores-busca-antivirales-frente-a-la-covid.html>
- FLEMING, Katherine E., Amadea BRITTON, Nong SHANG, Gordana DERADO, Ruth LINK, Emma K. ACCORSI, Zachary R. SMITH, Joseph MILLER, Jennifer R. VERANI y Stephanie J. SCHRAG. «Association of prior BNT162b2 COVID-19 vaccination with symptomatic SARS-CoV-2 infection in children and adolescents during omicron predominance». *JAMA* 327, n.º 22 (2022): 2210-2219. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2022.7493>
- FORREST, Jamie I., Angeli RAWAT, Felipe DUAILIBE, Christina M. GUO, Sheila SPRAGUE, Paula MCKAY, Gilmar REIS y Edward J. MILLS. «resilient clinical trial infrastructure in response to the COVID-19 pandemic: lessons learned from the TOGETHER randomized platform clinical trial». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 106, n.º 2 (2022): 389-393. Disponible en: <https://doi.org/10.4269%2Fajtmh.21-1202>
- FRASER, Nicholas, Liam BRIERLEY, Gautam DEY, Jessica K. POLKA, Máté PÁLFY, Federico NANNI y Jonathon A. COATES. «The evolving role of preprints in the dissemination of COVID-19 research and their impact on the science communication landscape». *PLoS Biology* 19, n.º 4 (abril de 2021): e3000959. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000959>
- FREEDMAN, Lawrence. «Scientific advice at a time of emergency. SAGE and Covid-19». *The Political Quarterly* 91, n.º 3 (julio-septiembre de 2020): 514-522. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1467-923X.12885>
- FREEDLIN, Boris, Edward L. KORN y NATIONAL CANCER INSTITUTE. «Platform trials - beware the noncomparable control group». *The New England Journal of Medicine* 384, n.º 16 (abril de 2021): 1572-1573. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMc2102446>
- FREIRE, José M. «Los retos de las reformas sanitarias en el Sistema Nacional de Salud». *Mediterráneo económico* n.º 26 (2014): 351-368. Disponible en: <https://publicaciones-cajamar.es/wp-content/uploads/2023/03/mediterraneo-economico-26-1.pdf>
- FSS-CCOO (Federación de Sanidad y Sectores Sociosanitarios de CCOO). *Avanzar hacia la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Propuestas para su viabilidad presente y futura*. Madrid, 2011. Disponible en: <https://sanidad.ccoo.es/9bf8d69738e38e229122c66683d84b23000058.pdf>
- FUNDACIÓN IDIS (Fundación Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad). *Sanidad privada, aportando valor. Análisis de situación 2018*. Madrid, 2018. Disponible en: <https://www.fundacionidis.com/informes/analisis-de-situacion-de-la-sanidad-privada/sanidad-privada-aportando-valor-analisis-de-situacion-2018>
- . *Sanidad privada, aportando valor. Análisis de situación 2021*. Madrid, 2021. <https://www.fundacionidis.com/informes/analisis-de-situacion-de-la-sanidad-privada/sanidad-privada-aportando-valor-analisis-de-situacion-2021>
- FURNEAUX, Rosa, Olivia GOLDHILL y Madlen DAVIES. «How Covax failed on its promise to vaccinate the world». *The Bureau of Investigative Journalism*, 8 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.thebureauinvestigates.com/stories/2021-10-08/how-co-vax-failed-on-its-promise-to-vaccinate-the-world>

- GARCÍA, Anna, Pilar PINILLA y Carmen PÉREZ. «HispanICE: Un objetivo, distintos modelos». *Economía y salud. Boletín informativo* n.º 97. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), abril de 2021. Disponible en: <https://www.aes.es/blog/2021/02/26/hispanice-un-objetivo-distintos-modelos/>
- GILBERT, Sarah C. «T-cell-inducing vaccines – what’s the future». *Immunology* 135, n.º 1 (enero de 2012): 19-26. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3246649/>
- GISAID Initiative. Tracking of hCoV-19 Variants. Múnich. Disponible en: <https://gisaid.org/hcov19-variants/> [consulta: noviembre de 2021].
- GLOBAL CHANGE DATA LAB. Our World in Data. Oxford: University of Oxford. Disponible en: <https://ourworldindata.org/> [consulta: junio de 2022].
- GLOBAL HEALTH INNOVATION CENTER. About COVID Treatment QuickStart. Durham (EE. UU.): Duke University. Disponible en: <https://dukeghic.org/%20our-work/quick-start/> [consulta: junio de 2023].
- GLOBALDATA. «Scaling up viral vector production: Is recombinant insulin a factor to consider?». Pharmaceutical Technology [post de un blog]. Kingston upon Hull (Reino Unido), 26 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-technology.com/sponsored/scaling-up-viral-vector-recombinant-insulin/>
- GLOVER, Rebecca E., Adam P. ROBERTS, Andrew C. SINGER y Claas KIRCHHELLE. «Sale of UK’s vaccine manufacturing and innovation centre». *BMJ* 376 (2022): 376. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-069999>
- GODLEE, Fiona y Mun-Keat LOOI. «The BMJ interview: Chris Whitty, England’s chief medical officer, on covid-19». *BMJ (British Medical Journal)* 371 (2020): m4235. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4235>
- GOLDBERG, Yair, Micha MANDEL, Yinon M. BAR-ON, Omri BODENHEIMER, Laurence S. FREEDMAN, Nachman ASH, Sharon ALROY, Amit HUPPERT y Ron MILO. «Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 23 (junio de 2022): 2201-2212. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2118946>
- GOLDSHTEIN, Inbal, David M. STEINBERG, Jacob KUINT, Gabriel CHODICK, Yaakov SEGAL, Shirley S. BEN y Amir BEN. «Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes». *JAMA Pediatrics* 176, n.º 5 (2022): 470-477. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0001>
- GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL, Beatriz y Jaime PINILLA. «Radar COVID, 4 millones de euros de los que aprender». Nada es Gratis [post de un blog]. 18 de febrero de 2022. Disponible en: <https://nadaesgratis.es/beatriz-gonzalez-lopez-valcarcel/radar-covid-4-millones-de-euros-de-los-que-aprender>
- GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL, Beatriz y Laura VALLEJO. «The costs of COVID-19 and the cost-effectiveness of testing». *Applied Economic Analysis* 29, n.º 85 (abril de 2021): 77-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1108/AEA-11-2020-0162>
- GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL, Beatriz, Ricard MENEU, Salvador PEIRÓ, Vicente ORTÚN y Rosa M.ª URBANOS. «El Sistema Nacional de Salud necesita más que un rescate». Nada es Gratis [post de un blog]. 26 de junio de 2020a. Disponible en: <https://nadaesgratis.es/admin/el-sistema-nacional-de-salud-necesita-mas-que-un-rescate>
- GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL, Beatriz, Salvador PEIRÓ, Ricard MENEU, Ildefonso HERNÁNDEZ y Vicente ORTÚN. «La volatilidad del conocimiento científico en tiempos de la COVID-19». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 16 de mayo de 2020b. Disponible en: <http://www.aes.es/blog/2020/05/16/la-volatilidad-del-conocimiento-cientifico-en-tiempos-de-la-covid-19/>

- aes.es/blog/2020/05/16/la-volatilidad-del-conocimiento-cientifico-en-tiempos-de-la-covid-19/
- GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL, Beatriz. «Formación y empleo de profesionales sanitarios en España. Un análisis de desequilibrios». *Gaceta Sanitaria* 14, n.º 3 (2000): 237-246. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0213-9111\(00\)71459-2](https://doi.org/10.1016/S0213-9111(00)71459-2)
- GOOGLE INC. Informes de Movilidad Local sobre el COVID-19. Consulta cómo ha cambiado la movilidad de tu comunidad debido al COVID-19. California. Disponible en: <https://www.google.com/covid19/mobility/> [consulta: junio de 2022].
- GOOSSENS, Herman, Lennie P. G. DERDE, Peter HORBY y Marc BONT. «The European clinical research response to optimise treatment of patients with COVID-19: lessons learned, future perspective, and recommendations». *The Lancet Infectious Diseases* 22, n.º 5 (mayo de 2022): e153-e158. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(21\)00705-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(21)00705-2/fulltext)
- GRAHAM, Barney S. «Rapid COVID-19 Vaccine Development: An Example of the Prototype Pathogen Approach for Pandemic Preparedness». NIH VideoCasting. Maryland, EE. UU., 22 de abril de 2020. Disponible en: <https://videocast.nih.gov/watch=36377>
- GREEN, Christopher A., Charles J. SANDE, Elisa SCARSELLI, Stefania CAPONE, Alessandra VITELLI, Alfredo NICOSIA, Laura SILVA, Amber J. THOMPSON, Catherine M. DE LARA, Kathryn S. TAYLOR *et al.* «Novel genetically-modified chimpanzee adenovirus and MVA-vectored respiratory syncytial virus vaccine safely boosts humoral and cellular immunity in healthy older adults». *Journal of Infection* 78, n.º 5 (mayo de 2019): 382-392. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.003>
- GREENHALGH, Trisha y Eivind ENGBRETSEN. «The science-policy relationship in times of crisis: An urgent call for a pragmatist turn». *Social Science & Medicine* 306 (agosto de 2022): 115140. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115140>
- GRUPO DE TRABAJO CRITERIOS 2011, DE LA PONENCIA DE PROGRAMA Y REGISTRO DE VACUNACIONES. *Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España. Ponencia de programa y registro de vacunaciones*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2011. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf
- GTM (Grupo de Trabajo Multidisciplinar). *Informe del GTM sobre el impacto de la COVID-19 en las personas mayores, con especial énfasis en las que viven en residencias*. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2020. Disponible en: https://www.ciencia.gob.es/dam/jcr:30b55515-5141-4f87-9341-6e2b7272cb73/Informe_residencias_GDT_MinisterioCyI.pdf
- HADORN, Susanne, Fritz SAGER, Céline MAVROT, Anna MALANDRINO y Jörn EGE. «Evidence-based policymaking in times of acute crisis: comparing the use of scientific knowledge in Germany, Switzerland, and Italy». *Politische Vierteljahresschrift* 63, n.º 2 (2022): 359-382. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11615-022-00382-x>
- HALE, Thomas, Noam ANGRIST, Rafael GOLDSZMIDT, Beatriz KIRA, Anna PETHERICK, Toby PHILLIPS, Samuel WEBSTER, Emily CAMERON, Laura HALLAS, Saptarshi MAJUMDAR *et al.* «A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker)». *Nature Human Behaviour* 5 (marzo de 2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01079-8>
- HALE, Thomas, Sam WEBSTER, Anna PETHERICK, Toby PHILLIPS y Beatriz KIRA. Oxford COVID-19 Government Response Tracker, Blavatnik School of Government.

- Oxford: University of Oxford, Blavatnik School of Government, 2020. Disponible en: <https://covidtracker.bsg.ox.ac.uk/>
- HALL, Victoria, Sarah FOULKES, Ferdinando INSALATA, Peter KIRWAN, Ayoub SAEI, Ana ATTI, Edgar WELLINGTON, Jameel KHAWAM, Katie MUNRO, Michelle COLE *et al.* «Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 13 (2022): 1207-1220. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118691#:~:text=Conclusions,than%201%20year%20after%20infection>
- HAMMERMAN, Ariel, Ruslan SERGIENKO, Michael FRIGER, Tanya BECKENSTEIN, Alon PERETZ, Doron NETZER, Shlomit YARON y Ronen ARBEL. «Effectiveness of the BNT162b2 vaccine after recovery from Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 13 (2022): 1221-1229. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2119497>
- HARRIS, Jeffrey E. «The Repeated Setbacks of HIV vaccine development laid the groundwork for SARS-CoV-2 vaccines». NBER Working Paper Series n.º 28587. Cambridge: NBER (National Bureau of Economic Research), marzo de 2021 (fecha de revisión: marzo de 2022). Disponible en: <http://www.nber.org/papers/w28587>
- HASSAN, Adeel. «Measles cases are surging because the pandemic disrupted childhood vaccinations, global agencies say». *The New York Times*, 28 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2022/04/28/world/measles-cases-are-surg-ing-because-the-pandemic-disrupted-childhood-vaccinations-global-agencies-say.html>
- HATCHETT, Richard, Melanie SAVILLE, Matthew DOWNHAM, Thomas CUENI, Laetitia BIGGER, Phyllis ARTHUR, Rajinder SURI, Sai D. PRASAD y Rasmus B. HANSEN. «Towards vaccinating the world landscape of current COVID-19 supply chain and manufacturing capacity, potential challenges, initial responses, and possible “solution space” – a discussion document». Ginebra: IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations), 2021. Disponible en: https://ifpma.org/wp-content/uploads/2023/01/i2023_Summit_Landscape_Discussion_Document.pdf
- HAY DERECHO. «La Transparencia se resiente en tiempos del Coronavirus» [post de un blog]. 18 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.hayderecho.com/2020/04/18/la-transparencia-se-resiente-en-tiempos-del-coronavirus/>
- HAYNES, Barton F. y Dennis R. BURTON. «Developing an HIV vaccine». *Science* 355, n.º 6330 (marzo de 2017): 1129-1130. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aan0662>
- HAYWARD, Gail, Christopher C. BUTLER, Ly-Mee YU, Benjamin R. SAVILLE, Nicholas BERRY, Jienchi DORWARD, Oghenekome GBINIGIE, Oliver VAN HECKE, Emma OGBURN, Hannah SWAYZE *et al.* «Platform Randomised trial of INterventions against COVID-19 In older peoPLE (PRINCIPLE): protocol for a randomised, controlled, open-label, adaptive platform, trial of community treatment of COVID-19 syndromic illness in people at higher risk». *BMJ Open* 11, n.º 6 (2021): e046799. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145016/>
- HEALTH CANADA. «Guidance for market authorization requirements for COVID-19 vaccines: Rolling submissions, non-clinical and clinical requirements». Canada.ca. COVID-19 Drugs and vaccines. Ottawa: Government of Canada. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/guidance-market-authorization-vaccines/rolling-submissions-non-clinical-requirements.html> [consulta: julio de 2022].

- HERNÁNDEZ, Ildefonso y Andreu SEGURA. «La salud pública en España, radiografía de situación tras la COVID-19». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 19 de junio de 2020. Disponible en: <http://www.aes.es/blog/2020/06/19/la-salud-publica-en-espana-radiografia-de-situacion-tras-la-covid-19/>
- HILL, Adrian V. S. «Pre-erythrocytic malaria vaccines: towards greater efficacy». *Nature Reviews Immunology* 6 (2006): 21-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri1746>
- HILLMER, Michael P., Patrick FENG, John R. McLAUGHLIN, V. Kumar MURTY, Beate SANDER, Anna GREENBERG y Adalsteinn D. BROWN. «Ontario's COVID-19 modelling consensus table: mobilizing scientific expertise to support pandemic response». *Canadian Journal of Public Health* 112, n.º 5 (2021): 799-806. Disponible en: <https://doi.org/10.17269/s41997-021-00559-8>
- HOLLANDERS, Hugo. *European Innovation Scoreboard 2021. Methodology Report*. Bruselas: Comisión Europea, 2021. Disponible en: https://www.eustat.eu/elementos/European-Innovation-Scoreboard-2021-Methodology-Report/inf0019111_c.pdf
- HONARMAND, Kimia, Jeremy PENN, Arnav AGARWAL, Reed SIEMIENIUK, Romina BRIGNARDELLO, Jessica J. BARTOSZKO, Dena ZERAATKAR, Thomas AGORITSAS, Karen BURNS, Shannon M. FERNANDO *et al.* «Clinical trials in COVID-19 management & prevention: A meta-epidemiological study examining methodological quality». *Journal of Clinical Epidemiology* 139 (noviembre de 2021): 68-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.07.002>
- HOTEZ, Peter J, M.^a Elena BOTTAZZI y Prashant YADAV. «Producing a vaccine requires more than a patent». *Foreign Affairs*, 10 de mayo de 2021. Disponible en: http://vietstudies.net/kinhte/IntellectualPropertyVaccin_FA.pdf
- HUSBY, Anders, Jørgen V. HANSEN, Emil FOSBØL, Emilia M. THIESSON, Morten MADSEN, Reimar W. THOMSEN, Henrik T. SØRENSEN, Morten ANDERSEN, Jan WOHLFAHRT, Gunnar GISLASON *et al.* «SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study». *BMJ (British Medical Journal)* 375 (2021): e068665. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068665>
- IACOBUCCI, Gareth. «Covid-19: Underfunding of health workforce left many European nations vulnerable, says commission». *BMJ (British Medical Journal)* (online) 372n, n.º 724 (marzo de 2021). Disponible en: <http://doi.org/10.1136/bmj.n724>
- IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations). «As COVID-19 vaccine output estimates to reach over 12 billion by year end and 24 billion by mid- 2022, innovative vaccine manufacturers renew commitment to support G20 efforts to address remaining barriers to equitable Access». News Releases, 19 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.ifpma.org/news/as-covid-19-vaccine-output-estimated-to-reach-over-12-billion-by-year-end-and-24-billion-by-mid-2022-innovative-vaccine-manufacturers-renew-commitment-to-support-g20-efforts-to-address-remaining-barriers/>
- IGAE (Intervención General de la Administración del Estado). Sistema Nacional de Publicidad de Subvenciones y Ayudas Públicas. Madrid: Ministerio de Hacienda y Función Pública. Disponible en: <https://www.pap.hacienda.gob.es/bdnstrans/GE/es/convocatorias> [consulta: enero de 2023].
- IHME COVID-19 HEALTH SERVICE UTILIZATION FORECASTING TEAM y Christopher J. L. MURRAY. «Forecasting covid-19 impact on hospital bed-days, icu-days, ventilator-days and deaths by us state in the next 4 months». Preprint, 30 de marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20043752>

- ILPN (International Long-term Care Policy Network). Country profiles: COVID-19 and Long-Term Care. Londres: ILP: CPEC (Care Policy and Evaluation Centre). Disponible en: <https://ltccovid.org/country-profiles-covid-19-and-long-term-care/> [consulta: junio de 2022].
- INE (Instituto Nacional de Estadística). «Productos relacionados con la COVID-19». Cifras INE. Madrid, mayo de 2020. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INE.CifrasINE_C&cid=1259952834417&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINE.CifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE#anc_la_1259952852446
- . Información estadística para el análisis del impacto de la crisis COVID-19. Datos económicos. Madrid. Disponible en: https://www.ine.es/covid/covid_economia.htm [consulta: junio de 2022a].
- . Información estadística para el análisis del impacto de la crisis COVID-19. Datos de movilidad. Madrid. Disponible en: https://www.ine.es/covid/covid_movilidad.htm [consulta: junio de 2022b].
- IOANNIDIS, John P. A., Maia SALHOLZ, Kevin BOYACK y Jeroen BAAS. «The rapid, massive growth of COVID-19 authors in the scientific literature». *Royal Society Open Science* 8, n.º 9 (2021): 210389. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rsos.210389>
- ISCI (Instituto de Salud Carlos III). Situación COVID-19 en España. Madrid. Disponible en: <https://www.isciii.es/Paginas/Inicio.aspx> [consulta: diciembre de 2022].
- ISCI CNE (Centro Nacional de Epidemiología). COVID-19. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación: Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://cneovid.isciii.es/covid19/> [consulta: noviembre de 2021a].
- . MoMo. Mortalidad notificada, observada, esperada y atribuible a temperatura. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación: Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://momo.isciii.es/panel_momo/ [consulta: noviembre de 2021b].
- ISIS-1 (FIRST INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP. «Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1». *The Lancet* 2, n.º 8498 (1986): 57-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2873379/>
- ISIS-2 (SECOND INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP. «Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2». *The Lancet* 2, n.º 8607 (1988): 349-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899772/>
- ISIS-3 (THIRD INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP. «ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction». *The Lancet* 339, n.º 8796 (1992): 753-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1347801/>
- ISIS-4 (FOURTH INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP. «ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction». *The Lancet* 345, n.º 8951 (1995): 669-85. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90865-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90865-X)
- I-SPY COVID CONSORTIUM. «Clinical trial design during and beyond the pandemic: the I-SPY COVID trial». *Nature Medicine* 28, n.º 1 (2022): 9-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01617-x>
- IVANKOVIĆ, Damir, Erica BARBAZZA, Véronique BOS, Óscar BRITO, Kendall JAMIESON, Tessa JANSEN, Pinar KARA, Nicolas LARRAIN, Shan LU, Bernardo MEZA *et al.*

- «Features constituting actionable COVID-19 dashboards: descriptive assessment and expert appraisal of 158 public web-based COVID-19 dashboards». *Journal of Medical Internet Research* 23, n.º 2 (febrero de 2021): e25682. Disponible en: <https://doi.org/10.2196/25682>
- IZAGIRRE, Julen, Goizalde HERNANDO y M.ª Soledad AGUIRRE. «Integration of health care in the Basque Country during COVID-19: the importance of an integrated care management approach in times of emergency». *Primary Health Care Research & Development* 22 (2021): E39. Disponible en: <http://doi.org/10.1017/S146342362100044X>
- JARMAN, Holly, Sarah ROZENBLUM, Michelle FALKENBACH, Olivia ROCKWELL y Scott L. GREER. «Role of scientific advice in covid-19 policy». *BMJ (British Medical Journal)* 378 (septiembre de 2022): e070572. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070572>
- JENNISKENS, Kevin, Martin C. J. BOOTSMA, Johanna A. A. G. DAMEN, Michiel S. OERBEKKE, Robin W. M. VERNOOIJ, René SPIJKER, Karel G. M. MOONS, Mirjam E. E. KRETZSCHMAR y Lotty HOOFT. «Effectiveness of contact tracing apps for SARS-CoV-2: a rapid systematic review». *BMJ Open* 11, n.º 7 (2021): e050519. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050519>
- JIMÉNEZ, David y José M.ª ABELLÁN. «Behavioral economics of the Covid-19 pandemic». *Ekonomiaz: Revista vasca de economía* 100 (2021): 26-41. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8313166>
- JOI, Priya. «Could a universal coronavirus vaccine soon be a reality?». *VaccinesWork*. Ginebra: Washington, DC: GAVI, 13 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.gavi.org/vaccineswork/could-universal-coronavirus-vaccine-soon-be-reality>
- JORDANA, Jacint y Juan C. TRIVIÑO. «¿Qué papel desempeña el Centro Europeo para el Control de Enfermedades? La gobernanza global y el papel de la UE en la pandemia covid-19». Focus UPF [post de un blog]. Barcelona: UPF (Universitat Pompeu Fabra), 16 de abril de 2020. Disponible en: https://www.upf.edu/es/web/focus/categorias/-/asset_publisher/hlsDZSvuyDY5/content/id/234222231/maximized#.YgzkFCwWXY
- JUAN, Alba de. «Revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de depresión, ansiedad e insomnio en trabajadores sanitarios durante la pandemia de COVID-19». *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales* 24, n.º 3 (2021): 310-315. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1578-25492021000300310&lng=es&nrm=iso&tng=es
- KANDULA, Sasikiran y Jeffrey SHAMAN. «Reappraising the utility of Google Flu Trends». *PLoS Computational Biology* 15, n.º 8 (2019): e1007258. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007258>
- KANTAR PUBLIC. *Eurobarómetro Standard 94. Informe nacional: opinión pública en la Unión Europea*. Bruselas: Comisión Europea, Dirección General de Comunicación, 2021. Disponible en: https://spain.representation.ec.europa.eu/system/files/2021-06/eb94_clean_finalfinal.pdf
- KARIKÓ, Katalin, Michael BUCKSTEIN, Houping NI y Drew WEISSMAN. «Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA». *Immunity* 23, n.º 2 (agosto de 2005): 165-174. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>
- KATSOULARIS, Ioannis, Osvaldo FONSECA, Paddy FARRINGTON, Hanna JERNDAL, Erling H. LUNDEVALLER, Malin SUND, Krister LINDMARK y Anne M. FORS. «Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide

- self-controlled cases series and matched cohort study». *BMJ (British Medical Journal)* 377 (2022): e069590. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590>
- KEOGH-BROWN, Marcus R., Henning T. JENSEN, W. John EDMUNDS y Richard D. SMITH. «The impact of Covid-19, associated behaviours and policies on the UK economy: A computable general equilibrium model». *SSM - Population Health* 12 (diciembre de 2020): 100651. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100651>
- KERMACK, William O. y Anderson G. MCKENDRICK. «A contribution to the mathematical theory of epidemics». *Proceedings of the Royal Society A: mathematical, physical and engineering sciences* 115, n.º 772 (agosto de 1927): 700-721. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>
- KHULLAR, Dhruv. «How will the Covid Pills change the pandemic?». *The New Yorker*, 21 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.newyorker.com/science/medical-dispatch/how-will-the-covid-pills-change-the-pandemic>
- KLEIN, Nicola P., Ned LEWIS, Kristin GODDARD, Bruce FIREMAN, Ousseny ZERBO, Kayla E. HANSON, James G. DONAHUE, Elyse O. KHARBANDA, Allison Naleway, Jennifer C. Nelson *et al.* «Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination». *JAMA* 326, n.º 14 (2021): 1390-1399. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>
- KMIETOWICZ, Zosia. «Covid-19: WHO recommends baricitinib and sotrovimab to treat patients». *BMJ (British Medical Journal)* 346 (enero de 2022): o97. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.o97>
- KNAPP, Alex. «Moderna aims to make vaccines against 15 deadly diseases-and the next pandemic». *Forbes*, 7 de marzo de 2022. Disponible en: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2022/03/07/moderna-aims-to-make-vaccines-against-15-deadly-diseases-and-the-next-pandemic/?sh=176dd21b145d>
- KOPPL, Roger. «Public health and expert failure». *Public Choice* (septiembre de 2021): 1-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11127-021-00928-4>
- KRAMMER, Florian. «SARS-CoV-2 vaccines in development». *Nature* 586, n.º 7830 (2020): 516-527. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
- KREITER, Sebastian, Abderraouf SELMI, Mustafa DIKEN, Michael KOSLOWSKI, Cedrik M. BRITTEN, Christoph HUBER, Özlem TÜRECI y Ugur SAHIN. «Intranodal vaccination with naked antigenencoding RNA elicits potent prophylactic and therapeutic antitumoral immunity». *Cancer Research* 70, n.º 22 (2010): 9031-9040. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0699>
- LECLERC, Olivier «Moderna's path to vaccine innovation: A talk with CEO Stéphane Bancel». *Life Sciences, Our Insights* [entrevista]. *McKinsey & Company*, 27 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/modernas-path-to-vaccine-innovation-a-talk-with-ceo-stephane-bancel>
- LEDFOORD, Heidi. «Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs». *Nature* 603 (marzo de 2022): 25-27. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00562-0.pdf>
- LI, Dapeng, David R. MARTÍNEZ, Alexandra SCHÄFER, Haiyan CHEN, Maggie BARR, Laura L. SUTHERLAND, Esther LEE, Robert PARKS, Dieter MIELKE, Whitney EDWARDS *et al.* «Breadth of SARS-CoV-2 neutralization and protection induced by a nanoparticle vaccine». *bioRxiv* [Preprint]. 2022b. Disponible en: <http://doi.org/10.1101/2022.01.26.477915>
- LI, Xintong, Berta RAVENTÓS, Elena ROEL, Andrea PISTILLO, Eugenia MARTÍNEZ, Antonella DELMESTRI, Carlen REYES, Victoria STRAUSS, Daniel PRIETO, Edward BURN *et al.* «Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and

- risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis». *BMJ (British Medical Journal)* 376 (2022a): e068373. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068373>
- LI, Xintong, Azza SHOAIABI, Gowtham RAO, Anthony G. SENA, Eugenia MARTÍNEZ, Katia VERHAMME, Peter R. RIJNBEEK, Talita DUARTE, Marc A SUCHARD, Patrick B RYAN *et al.* «Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study». *BMJ (British Medical Journal)* 373 (2021): n1435. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727911/>
- LIFSCHITZ, Esteban, Juan DEL LLANO, Joan ROVIRA, Beatriz GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL y Fernando MAGRO. *Remuneraciones de los Médicos en la Unión Europea, España y Comunidades Autónomas: Análisis Comparativo*. Madrid: Gobierno de Cantabria, Consejería de Sanidad, 2020. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2021/02/10-1111-Libro-remuneraciones-sanidad-imprensa-regional.pdf>
- LIONELLO, Lorenzo, Debora STRANGES, Tommi KARKI, Emma WILTSHIRE, Chiara PROIETTI, Alessandro ANNUNZIATO, Josep JANSÀ, Ettore SEVERI, en nombre del grupo de trabajo sobre la base de datos de medidas de respuesta del ECDC y el JRC. «Non-pharmaceutical interventions in response to the COVID-19 pandemic in 30 European countries: the ECDC–JRC Response Measures Database». *Eurosurveillance* 27, n.º 41 (octubre de 2022): 2101190. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.41.2101190>
- LLAVADOR, Humberto y Vicente ORTÚN. «Buen gobierno, pandemias... y calentamiento global». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 15 de junio de 2020. Disponible en: <http://www.aes.es/blog/2020/06/15/buen-gobierno-pandemias-y-calentamiento-global/>
- LOBO, Félix. «Estadísticas de gasto farmacéutico: debemos mejorar». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 14 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.aes.es/blog/2018/11/14/estadisticas-de-gasto-farmacaceutico-debemos-mejorar/>
- LÓPEZ, Daniel y Clara PRATS. «Conceptos y herramientas de epidemiología matemática para analizar la pandemia de COVID-19». *Enfermedades emergentes* 19, n.º 3 (2020a): 137-143. Disponible en: http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a753/editorial%203_2020.pdf
- . «Sistemas y gestión de la información durante la pandemia de la COVID-19: nada sin los ciudadanos». En J. M.ª Abellán y C. Campillo (eds.). *Economía de la salud (y más) de la COVID-19*. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud) (2020b): 96-103. Disponible en: <https://www.aes.es/docs/ebook-economia-salud-covid19.pdf>
- LÓPEZ, Francesc, Martí CATALÀ, Clara PRATS, Oriol ESTRADA, Irene OLIVA, Núria PRAT, Mar ISNARD, Roser VALLÈS, Marc VILAR, Bonaventura CLOTET *et al.* «A cost-benefit analysis of COVID-19 vaccination in Catalonia». *Vaccines* 10, n.º 1 (2022): 59. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10010059>
- LÓPEZ, Guillem y Héctor PIFARRÉ. «Health Care Systems: Organization and Response to COVID-19 with a Focus on Spain». *Forum for Social Economics* 51, n.º 2 (2022): 175-191. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07360932.2021.1915835>
- LÓPEZ, Miguel, Jaime HERNÁNDEZ y David VILLALBA. «Mascarillas usadas por el personal sanitario sin marcado CE o no certificadas por normas técnicas armonizadas».

- Journal of Healthcare Quality Research* 36, n.º 2 (2021): 114-115. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jhqr.2020.09.008>
- LUO, Qiankun y Tao QIN. «Managing clinical trials for covid-19: the importance of ethics committees». *BMJ (British Medical Journal)* 369 (2020): m1369. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1369>
- LURIE, Nicole, Joshua M. SHARFSTEIN y Jesse L. GOODMAN. «The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed». *JAMA* 324, n.º 5 (2020): 439-440. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12461>
- MADDIPATLA, Manojna. «WHO announces 2nd hub for training countries to make COVID vaccines». Reuters, 23 de febrero de 2022. Disponible en: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/who-plans-second-hub-training-countries-make-covid-vaccines-2022-02-23/>
- MAGEN, Ori, Jacob G. WAXMAN, Maya MAKOV, Roni VERED, Dror DICKER, Miguel A. HERNÁN, Marc LIPSITCH, Ben Y. REIS, Ran D. BALICER y Noa DAGAN. «Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 17 (2022): 1603-1614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626250/>
- MALDITA.ES. «¿Qué comités ha tenido el Gobierno durante la pandemia del coronavirus y qué se sabe de cada uno de ellos? El equipo que decidía qué provincias pasaban de fase no es el mismo que el comité de expertos para la desescalada». 31 de julio de 2020b. Disponible en: <https://maldita.es/malditateexplica/20200731/comites-desescalada-pandemia-coronavirus-gobierno-expertos-tecnicos/>
- . «El Gobierno niega al Consejo de Transparencia la existencia de un comité de expertos para avanzar de fases en la desescalada tras una denuncia de Maldita.es». 29 de julio de 2020a. Disponible en: <https://maldita.es/malditodato/20200729/gobierno-niega-consejo-transparencia-existencia-comite-expertos-avanzar-fases-desescalada-tras-denuncia-maldita/>
- . «Al inicio de la pandemia las comunidades contrataron a más de 50.000 sanitarios para evitar el colapso: recurrieron más a enfermeros y médicos jubilados que a estudiantes de último año de carrera». 14 de mayo de 2021. Disponible en: <https://maldita.es/malditodato/20210514/inicio-pandemia-comunidades-contratacion-extraordinaria-profesionales-sanitarios-estudiantes-jubilados/>
- MARINUS, Roelie, Sarah MOFID, Marya MPANDZOU y Thomas C. KÜHLER. «Rolling reviews during COVID-19: The European Union experience in a global context». *Clinical Therapeutics* 44, n.º 3 (marzo de 2022): 352-363. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.001>
- MARTÍ, Tino y Gemma BRUNA. *Impacto de la pandemia del covid-19 en las organizaciones sanitarias: 25 propuestas a partir de lo que hemos aprendido*. Barcelona: Sociedad Catalana de Gestión Sanitaria, 2020. Disponible en: <http://dabaitieslc.sg-host.com/wp-content/uploads/2020/06/Documento-25-propuestas-a-partir-del-COVID-CAST2.pdf>
- MARTÍN FERNÁNDEZ, Almudena. «Papel de los sistemas de información y la salud electrónica en la pandemia de COVID-19. Una llamada a la acción». *Revista Española de Salud Pública* 95, n.º 1 (enero de 2021): e202101006. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL95/C_ESPECIALES/RS95C_202101006.pdf
- MARTÍN MARTÍN, José. J. «Las retribuciones en el Sistema Nacional de Salud». *Presupuesto y gasto público* 79 (2015): 149-162. Disponible en: https://focap.files.wordpress.com/2015/11/2015-0875_10_jose_martin.pdf

- MARTINON, Frédéric, Sivadasan KRISHNAN, Gerlinde LENZEN, Rémy MAGNÉ, Elisabeth GOMARD, Jean G. GUILLET, Jean P. LÉVY y Pierre MEULIEN. «Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA». *European Journal of Immunology* 23, n.º 7 (julio de 1993): 1719-1722. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/eji.1830230749>
- McKEE, Martin, Danny ALTMANN, Anthony COSTELLO, Karl FRISTON, Zubaida HAQUE, Kamlesh KHUNTI, Susan MICHIE, Tolullah ONI, Christina PAGEL, Deenan PILLAY *et al.* «Open science communication: The first year of the UK's Independent Scientific Advisory Group for Emergencies». *Health Policy* 126, n.º 3 (marzo de 2022): 234-244. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.01.006>
- McKINSEY&COMPANY. *Impulsar un cambio posible en el sistema sanitario*. Madrid: Fedea (Fundación de Estudios de Economía Aplicada), 2009. Disponible en: https://www.fedea.net/cambiosposible/documentos/sanidad_cambio_posible.pdf
- MEAGHER, Karen M., Nathan W. CUMMINS, Adil E. BHARUCHA, Andrew D. BADLEY, Linda L. CHLAN y R. Scott WRIGHT. «COVID-19 ethics and research». *Mayo Clinic Proceedings* 95, n.º 6 (junio de 2020): 1119-1123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402511/>
- MELLOR, Shopie. «GSK says its COVID antibody therapy works against Omicron. Here's what other drugmakers say about their treatments». *Fortune*, 7 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://fortune.com/2021/12/07/gsk-covid-antibody-effective-against-omicron-pfizer-merck-gilead-eli-lilly-antibody-antiviral-treatments/>
- MENEU, Robert. «Evaluación del buen gobierno sanitario. Algunas reflexiones para su mejora». En V. Ortún (dir.). *El buen gobierno sanitario*. Madrid: Springer Healthcare Ibérica (2009): 11-26, cap. 2. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Vicente-Ortun-Rubio/publication/235702165_El_buen_gobierno_sanitario/links/00b7d52737fe8af9f0000000/El-buen-gobierno-sanitario.pdf
- MENEU, Robert y Vicente ORTÚN. «Transparencia y buen gobierno en sanidad: También para salir de la crisis». *Gaceta Sanitaria* 25, n.º 4 (2011): 333-338. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.02.010>
- MENEU, Robert, Rosa M.ª URBANOS y Vicente ORTÚN. «Colaboración público-privada en Sanidad. También para que la 'gestión pública' pase de oxímoron a pleonasma». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 19 de abril de 2021. Disponible en: <http://www.aes.es/blog/2021/04/19/colaboracion-publico-privada-en-sanidad-tambien-para-que-gestion-publica-pase-de-oximoron-a-pleonasma/>
- MENEU, Robert, Rosa M.ª URBANOS y Vicente ORTÚN. «Gestió sanitària pública. Disseny de contractes entre administracions públiques i organitzacions sanitàries privades a Espanya». *Revista econòmica de Catalunya* n.º 81 (2020): 51-57. Disponible en: <https://www.coleconomistes.cat/Canales/Ficha.aspx?IdMenu=1e333773-ef9d-4d24-a878-86732e3a51dd&Cod=fc367d11-cb0b-48f2-8d69-2e4ecf6dffd7&Idioma=ca-ES>
- MERINO, Álvaro. «Las apps de rastreo en la Unión Europea, un fracaso de más de cien millones de euros». *elDiario.es*, 27 de diciembre de 2021. Disponible en: https://www.eldiario.es/tecnologia/apps-rastreo-union-europea-fracaso-cien-millones-euros_1_8612475.html
- MEVORACH, Dror, Emilia ANIS, Noa CEDAR, Michal BROMBERG, Eric J. HAAS, Eyal NADIR, Sharon OLSHA, Dana ARAD, Tal HASIN, Nir LEVI *et al.* «Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel». *The New England Journal of Medicine* 385, n.º 23 (2021): 2140-2149. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730>

- MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency). «Guidance. Rolling review for marketing authorisation applications». Londres: UK government, 31 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/rolling-review-for-marketing-authorisation-applications>
- MINISTERIO DE DERECHOS SOCIALES Y AGENDA 2030. *Informe del Grupo de Trabajo COVID 19 y Residencias*. Madrid: Secretaría de Estado de Derechos Sociales, noviembre de 2020. Disponible en: https://cendocps.carm.es/documentacion/2020_Informe_grupo_trabajo_covid19_residencias.pdf
- MINISTERIO DE HACIENDA Y FUNCIÓN PÚBLICA. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario. Madrid. Disponible en: <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx> [consulta: junio de 2022a].
- . Datos abiertos. Licitaciones publicadas en la Plataforma de Contratación del Sector Público. Madrid. Disponible en: https://www.hacienda.gob.es/es-ES/GobiernoAbierto/Datos%20Abiertos/Paginas/licitaciones_plataforma_contratacion.aspx [consulta: febrero de 2022b].
- . Plataforma de Contratación del Sector Público (PLACSP). Madrid. Disponible en: <https://contrataciondelestado.es/wps/portal/plataforma> [consulta: febrero de 2022c].
- MINISTERIO DE SANIDAD. *Recursos Humanos, ordenación profesional y formación continuada en el Sistema Nacional de Salud. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018*. Madrid: Secretaría General Técnica, 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/va/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2018/Cap.4_R.Humanos.pdf
- . *Recomendaciones a residencias de mayores y centros sociosanitarios para el COVID-19*. Madrid, 5 de marzo de 2020a. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Centros_sociosanitarios.pdf
- . «El Ministerio de Sanidad establece medidas para el refuerzo de personal sanitario y el suministro de material», 15 de marzo de 2020b. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4812>
- . «La partida devuelta de test rápidos defectuosos contaba con homologación europea para su compra y comercialización en todo el espacio comunitario», 26 de marzo de 2020c. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4827>
- . *Actualización nº 533. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19)*. Madrid, 30 de diciembre de 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_533_COVID-19.pdf
- . Sistemas de Cuentas de Salud. Serie histórica 2033-2020 [fichero excel]. Madrid. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SCSdatosEstadisticos.xls> [consulta: octubre de 2022a].
- . Estadística de Gasto Sanitario Público. Cuentas Satélite del Gasto Sanitario Público. Principio de devengo (2002-2020) [fichero excel]. Madrid, Secretaría de Estado de Sanidad, Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SCSdatosEstadisticos.xls> [consulta: octubre de 2022b].
- . Registro Estatal de Profesionales Sanitarios (REPS). Madrid. Disponible en: <https://reps.sanidad.gob.es/reps-web/inicio.htm> [consulta: octubre de 2022c].
- . Cuadro de mando resumen de datos de vacunación. Madrid. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm> [consulta: octubre de 2022d].

- . Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/info-Medicamentos/valtermed/home.htm>
- MINISTERIO DE UNIVERSIDADES. Estadística de estudiantes. Madrid. Disponible en: <https://www.universidades.gob.es/portal/site/universidades/menuitem.78fe777017742d34e0acc310026041a0/?vgnnextoid=3b80122d36680710VgnVCM1000001d04140aRCRD> [consulta: mayo de 2022].
- MIRTALEB, Mona S., Amir H. MIRTALEB, Hassan NOSRATI, Jalal HESHMATNIA, Reza FALAK y Reza Z. EMAMEH. «Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 138 (2021): 111518. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111518>
- MITECO (Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico). Vigilancia microbiológica en aguas residuales y aguas de baño como indicador epidemiológico para un sistema de alerta temprana para la detección precoz de SARS-CoV-2 en España. Madrid. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/concesiones-y-autorizaciones/vertidos-de-aguas-residuales/alerta-temprana-covid19.html>
- MITJÀ, Oriol, Marc CORBACHO, Maria UBALS, Cristian TEBÉ, Judith PEÑAFIEL, Aurelio TOBIAS, Ester BALLANA, Andrea ALEMANY, Núria RIERA, Carla A. PÉREZ *et al.* «Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild coronavirus disease 2019: A randomized, controlled trial». *Clinical Infectious Diseases* 73, n.º 11 (diciembre de 2021): e4073-e4081. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
- MITMA (Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana). Plan de medidas para responder al impacto del COVID 19 en el sector transporte y movilidad. Análisis de la movilidad en España. Open Data Movilidad. Madrid. Disponible en: <https://www.mitma.gob.es/ministerio/covid-19/evolucion-movilidad-big-data/pendata-movilidad> [consulta: junio de 2022].
- MOHR, Penny E., Curt MUELLER, Peter NEUMANN, Sheila FRANCO, Meredith MILET, Laurie SILVER y Gail WILENS. *The impact of medical technology on future health care costs*. Bethesda, EE. UU.: Project Hope, Center for Health Affairs, 2001.
- MONTENEGRO, Patricia, Carlos BROTONS, Jordi SERRANO, Diana FERNÁNDEZ, Carlos GARCÍA, Begoña ICHAZO, Jeannine LEMAIRE, Irene MORAL, Ricky PÉREZ, March PITCHARD *et al.* «Community seroprevalence of COVID-19 in probable and possible cases at primary health care centres in Spain». *Family Practice* 38, n.º 2 (abril de 2021): 153-158. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/fampra/cmab096>
- MONTGOMERY, Jay, Margaret RYAN, Renata ENGLER, Donna HOFFMAN, Bruce McCLENATHAN, Limone COLLINS, David LORAN, David HRNCIR, Kelsie HERRING, Michael PLATZER *et al.* «Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US Military». *JAMA Cardiology* 6, n.º 10 (2021): 1202-1206. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2833>
- MORENS, David M., Jeffery K. TAUBENBERGER y Anthony S. FAUCL. «Universal Coronavirus Vaccines-An Urgent Need». *The New England Journal of Medicina* 386 (2022): 297-299. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMp2118468>
- MOSS, Bernard, Miles W. CARROLL, Linda S. WYATT, Jack R. BENNINK, Vanessa M. HIRSCH, Simoy GOLDSTEIN, William R. ELKINS, Thomas R. FUERST, Jeffrey D. LIFSON, Michael PIATAK *et al.* «Host ranged restricted, non-replicating vaccinia virus vectors as vaccine candidates. Novel strategies in the design and production of vaccines». En S. Cohen y A. Shafferman (eds). *Novel strategies in the design and production of*

- vaccines. Advances in experimental medicine and biology*, vol 397. Boston: Springer (1996): 7-10. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1382-1_2
- MUÑOZ DE NOVA, José L., Mara ORTEGA, Francisco ABAD y MIEMBROS DEL CEIM DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA. «Research during the SARS-CoV-2 pandemic». *Medicina Clínica* 156, n.º 1 (enero de 2021): 39-40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-english-edition-462-articulo-research-during-sars-cov-2-pandemic-S2387020620305921>
- MURRAY, Fiona y Phil BUDDEN. «A systematic MIT approach for assessing ‘innovation-driven entrepreneurship’ in ecosystems (iEcosystems)». Working Paper. Cambridge: MIT’s Laboratory for Innovation Science & Policy, 2017. Disponible en: https://innovation.mit.edu/assets/BuddenMurray_Assessing-iEcosystems-Working-Paper_FINAL.pdf
- NEGRO, Elsa, Natasha AZZOPARDI, Dorit NITZAN, Richard PEBODY, Pernille JORGENSEN y David NOVILLO. «Health information systems in the COVID-19 pandemic: a short survey of experiences and lessons learned from the European Region». *Front Public Health* 9 (2021): 676838. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.676838>
- NIESEN, Michiel J. M., Colin PAWLOWSKI, John C. O’HORO, Doug W. CHALLENGER, Eli SILVERT, Greg DONADIO, Patrick J. LENEHAN, Abinash VIRK, Melanie D. SWIFT, Leigh L. SPEICHER *et al.* «Surveillance of safety of 3 doses of COVID-19 mRNA vaccination using electronic health records». *JAMA Netw Open* 5, n.º 4 (2022): e227038. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7038>
- NIETO, Alejandro. *La organización del desgobierno*. Barcelona: Ariel, 1984.
- NIH (National Institutes of Health). «NIH to launch public-private partnership to speed COVID-19 vaccine and treatment options». *NIH News Releases*. Maryland, EE. UU., 17 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launch-public-private-partnership-speed-covid-19-vaccine-treatment-options#%3A%7E%3Atext%3DApril%2017%2C%202020-%2CNIH%20to%20launch%20public%2Dprivate%20partnership%20to%20speed%20COVID%2D19%2Cforces%20to%20accelerate%20pandemic%20response>
- . «NIH launches clinical trial of universal influenza vaccine candidate». *NIH News Releases*. Maryland, EE. UU., 1 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-universal-influenza-vaccine-candidate>
- . «NIH launches clinical trial of three mRNA HIV vaccines». *NIH News Releases*, 14 de marzo de 2022. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-three-mrna-hiv-vaccines>
- NIHR (National Institute of Health and Care Research). «New clinical trial aims to improve diagnosis, treatment and rehabilitation of long COVID». *News and Events*, 18 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.arc-nt.nihr.ac.uk/news-and-events/2021/july/new-clinical-trial-aims-to-improve-diagnosis-treatment-and-rehabilitation-of-long-covid/>
- NORDSTRÖM, Peter, Marcel BALLIN y Anna NORDSTRÖM. «Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden». *The Lancet Infectious Diseases* 22, n.º 6 (2022): 781-790. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00143-8)
- NUFFIELD DEPARTMENT OF POPULATION HEALTH. *Recovery. Randomised Evaluation of COVID-10 Therapy*. Oxford: University of Oxford. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net> [consulta: junio de 2022].

- NUFFIELD DEPARTMENT OF PRIMARY CARE HEALTH SCIENCES. «The PRINCIPLE Trial. The world's largest clinical trial of COVID-19 treatments for recovery at home, focusing on those most at risk of serious illness from COVID-19». Oxford: University of Oxford, Medical Science División. Disponible en: <https://www.phc.ox.ac.uk/research/covid-19/projects/principle-trial> [consulta: mayo de 2022].
- O'SULLIVAN, Cormac, Paul RUTTEN y Caspar SCHATZ. «Why tech transfer may be critical to beating COVID-19». McKinsey&Company, 23 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/why-tech-transfer-may-be-critical-to-beating-covid-19>
- OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) y OMS (Organización Mundial de la Salud). «España. Perfil sanitario nacional 2021». State of Health in the EU. Bruselas: Comisión Europea, 2021. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_es_spanish.pdf
- OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). *National Innovation Systems*. París: OECD Publishing, 1997. Disponible en: <https://www.oecd.org/science/inno/2101733.pdf>
- . *Containment and mitigation policy actions are key to fight the COVID-19 pandemic*. París: OECD Publishing, 2020a.
- . «Beyond containment: health system responses to covid-19 in the OECD». OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19). París: OECD Publishing, 16 de abril de 2020b. Disponible en: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/beyond-containment-health-systems-responses-to-covid-19-in-the-oecd-6ab740c0/>
- . BEYOND CONTAINMENT: Initial Health System Responses to COVID-19 (2020) [fichero excel]. París: OECD Health Disivion, 26 de noviembre de 2020c. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/COVID19-OECD-Health-System-Response-Tracker.xlsx>
- . *Health at a Glance 2021: OECD Indicators*. París: OECD Publishing, 2021a. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/ae3016b9-en>
- . «Improving knowledge transfer and collaboration between science and business in Spain». OECD Science, Technology and Industry Policy Papers n.º 122. París: OECD Publishing, 2021b. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/4d787b35-en>
- . OECD Health Statistics. París. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/health-data-en> [consulta: junio de 2022a].
- . Data insights. A gallery of data visualisations related to OECD work on the COVID-19 crisis and the recovery. París. Disponible en: <https://www.oecd.org/coronavirus/en/data-insights/> [consulta: junio de 2022b].
- . OECD Health Statistics. Health expenditure and financing: Health expenditure indicators (Edition 2021). París. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/1373f45a-en> [consulta: mayo de 2022c].
- . ilibrary. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/spain>
- OEPM (Oficina Española de Patentes y Marcas). La OEPM en cifras 2020. Madrid: Ministerio de Industria. Comercio y Turismo, 2020. Disponible en: https://www.oepm.es/export/sites/oepm/comun/documentos_relacionados/Publicaciones/Folletos/La_OEPM_en_Cifras_2020.pdf
- OLIVA, Juan y Jaume PUIG. «Hacia una autoridad independiente de evaluación de intervenciones sanitarias y políticas de salud». *Working Paper Series* n.º 9. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra, 2021. Disponible en: <https://production-cms.bsm.upf.edu/sites/default/files/inline-files/working-paper-09-juan-oliva-jaume-puig-junoy.pdf>

- OLIVA, Juan, Jaume PUIG, Marta TRAPERO, David EPSTEIN, Carme PINYOL y José A. SACRISTÁN. «Economic evaluation for pricing and reimbursement of new drugs in Spain: fable or desideratum?». *Value in Health* 23, n.º 1 (2020): 25-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.012>
- OLIVA, Juan. «El desafío de la COVID-19 para el sistema de cuidados a personas con discapacidad y limitaciones en su autonomía». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 29 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.aes.es/blog/2020/05/29/el-desafio-de-la-covid-19-para-el-sistema-de-cuidados-a-personas-con-discapacidad-y-limitaciones-en-su-autonomia/>
- OMC (Organización Médica Colegial de España), CCMC (Consell de Col·legis de Metges de Catalunya) y MUTUALMÉDICA. *Repercusiones de la COVID sobre la salud y el ejercicio de la profesión de los médicos y médicas de España. Resumen ejecutivo*. Barcelona, 2021. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files//u183/resumen_ejecutivo_estudio_impacto_covid_pdf
- OMC (Organización Médica Colegial de España). *Encuesta sobre la situación de la profesión médica en España (ESPM). 5ª oleada-2018*. Madrid, abril de 2018. Disponible en: <https://amyts.es/wp-content/uploads/2018/07/SITLAB2018-Informedef.pdf>
- OMC (Organización Mundial del Comercio). «Covid-19: Support measures». Disponible en: https://www.wto.org/english/tratop_e/covid19_e/trade_related_support_measures_e.htm
- . «Covid-19: Medidas que afectan al comercio de bienes». Disponible en: https://www.wto-org.translate.goog/english/tratop_e/covid19_e/trade_related_goods_measure_e.htm?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sc
- OMS (Organización Mundial de la Salud) e ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities). *Report on the review of regulatory flexibilities/agilities as implemented by National Regulatory Authorities during Covid-19 pandemic –December 2020*. Ginebra, diciembre de 2021. Disponible en: https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2021-12/Regulatory_Flexibilities_during_COVID-19_Report.pdf
- OMS (Organización Mundial de la Salud). *Good governance for health*. Ginebra, 1998. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65021>
- . *International health regulations (2005)*. Ginebra, 2006. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580410>
- . «Considerations for implementing a risk-based approach to international travel in the context of COVID-19. Interim guidance». Ginebra, 16 de diciembre de 2020a. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337858>
- . «Prevención y manejo de la COVID-19 en los servicios de cuidados de larga duración. Reseña normativa». Ginebra, 24 de julio de 2020b. Disponible en: https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-2020.1
- . WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. Ginebra. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [consulta: mayo de 2022c].
- OPS (Organización Panamericana de la Salud). «COVID-19 y la importancia de fortalecer los Sistemas de Información. Caja de herramientas de transformación digital». Washington: OPS; Ginebra: OMS (Organización Mundial de la Salud), 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52128>
- ORDOVÁS, José M., Mariano ESTEBAN, Rocío GARCÍA, Beatriz GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL, Alfonso GORDALIZA, Marco INZITARI, Pedro JORDANO, Itziar DE

- LECUONA, Laura M. LECHUGA, Ramón LÓPEZ *et al.* *Informe del GTM sobre ¿cuántos rastreadores son necesarios?* Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2021. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/242459>
- ORTIZ DE ZÁRATE, Roberto (ed.). «Medidas de contención y desescalada adoptadas por los gobiernos europeos en la primera ola del coronavirus (enero-julio 2020)». COVID-19: la respuesta de Europa contra la pandemia (2020). Barcelona: CIDOB (Barcelona Centre for International Affairs), 31 de julio de 2020. Disponible en: https://cdn.mitma.gob.es/portal-web-drupal/OTLE/elementos_otle/otle2020_informe_monografico_covid19_1.pdf
- ORTÚN, Vicente (dir.), María CALLEJÓN, Jordi COLOMER, Juan GÉRVAS, Ricard MENEU y Norma PADRÓN. *El buen gobierno sanitario*. Madrid: Springer Healthcare Ibérica, 2009.
- ORTÚN, Vicente, Beatriz GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL y Patricia BARBER. «Determinantes de las retribuciones médicas». *Medicina Clínica* 131, n.º 5 (2008): 180-183. Disponible en: <http://www.econ.upf.edu/~ortun/publicacions/MedClin08.pdf>
- ORTÚN, Vicente. «Innovación organizativa en Sanidad». En R. Meneu y V. Ortún (eds.). *Política y Gestión Sanitaria: La Agenda Explícita*. Barcelona: SG Editores (1996): 157-176.
- OTEO, Luis Á. y José R. REPULLO. «Innovación: Contexto global y sanitario». *Revista de administración sanitaria siglo XXI* 3, n.º 2 (abril-junio de 2005): 333-346.
- PAI, Madhukar. «Covidization of research: what are the risks?». *Nature Medicine* 26 (2020): 1159. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1015-0>
- PAI, Sudhakar M., Ahmed A. OTHMAN, Lorraine RUSCH, Joanna C. MASTERS, Douglas GREENE, Mark ROGGE, Jean M. GRIES, William CLEMENTI, Parag KUMAR, Islam YOUNIS *et al.* «Science and evidence-based review and approval of COVID-19 vaccines: a statement of support for the US FDA». *The Journal of Clinical Pharmacology* 61, n.º 3 (2021): 277-279. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcph.1794>
- PARK, Jay J. H., Michelle A. DETRY, Srinivas MURTHY, Gordon GUYATT y Edward J. MILLS. «How to use and interpret the results of a platform trial: users' guide to the medical literature». *JAMA* 327, n.º 1 (2022): 67-74. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.22507>
- PARK, Jay J. H., Ofir HARARI, Louis DRON, Richard T. LESTER, Kristian THORLUND y Edward J. MILLS. «An overview of platform trials with a checklist for clinical readers». *Journal of Clinical Epidemiology* 125 (septiembre de 2020): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.04.025>
- PASCOLO, Steve. «The messenger's great message for vaccination». *Expert Review of Vaccines* 14, n.º 2 (2015): 153-156. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1000871>
- . «Synthetic messenger RNA-based vaccines: from scorn to hype». *Viruses* 13, n.º 2 (2021): 270. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13020270>
- PEIRÓ, Manel y Joan BARRUBÉS. «Nuevo contexto y viejos retos en el sistema sanitario». *Revista Española de Cardiología* 65, n.º 7 (julio de 2012): 651-655. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.019>
- PEIRÓ, Salvador. «Comparación crítica de las distintas respuestas de salud pública ante la COVID-19». Blog Economía y Salud AES [post de un blog]. Mataró, Barcelona: AES (Asociación de Economía de la Salud), 22 de mayo de 2020. Disponible en: <http://www.aes.es/blog/2020/05/22/comparacion-critica-de-las-distintas-respuestas-de-salud-publica-ante-la-covid-19/>
- PÉREZ GARCÍA, FRANCISCO (dir.), José A. ÁLVAREZ, Pedro J. PÉREZ, Silvia MOLLÁ y Rodrigo ARAGÓN. *Evaluación de la contratación pública de la Generalitat Valenciana (1). Elaboración de la base de datos y análisis de la duración de los procedimientos de*

- contratación*. València: Generalitat Valenciana, 2018 (Informe Entregable n.º 10). Disponible en: https://argos.gva.es/documents/165533218/169541611/Informe+10_Contrataci%C3%B3n.pdf/a418b76d-cecd-4dc6-af1a-941122e1cb8c
- . *Evaluación de la contratación pública de la Generalitat Valenciana (2). Análisis de la competencia en los procedimientos de contratación*. València: Generalitat Valenciana, 2019 (Informe Entregable n.º 10). Disponible en: https://argos.gva.es/documents/165533218/169881490/Informe+10_Evaluacion+de+la+Contratacion+Publica+GV-2.pdf/dcee7160-4c4d-44a7-b8a9-fdc095b1fd60
- PÉREZ, Carmen, M.ª Isabel ORTEGA, Ricardo OCAÑA y José J. MARTÍN. «Análisis multinivel de la eficiencia técnica de los hospitales del Sistema Nacional de Salud español por tipo de propiedad y gestión». *Gaceta Sanitaria* 33, n.º 4 (2019): 325-332. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.02.005>
- PLOTKIN, Stanley, James M. ROBINSON, Gerard CUNNINGHAM, Robyn IQBAL y Shannon LARSEN. «The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview». *Vaccine* 35, n.º 33 (julio de 2017): 4064-4071. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>
- PLOTT, Caroline F. y Joshua M. SHARFSTEIN. «Global regulatory agencies and data transparency». *Journal of Law, Medicine & Ethics* 49, n.º 3 (2021): 486-488. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/jme.2021.68>
- PONENCIA DE ALERTAS Y PLANES DE PREPARACIÓN Y RESPUESTA. *Actuaciones de respuesta coordinada para el control de la transmisión de COVID-19*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consejo Interterritorial, 26 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actuaciones_respuesta_COVID_26.03.2021.pdf
- PONTE, M.ª Teresa. «La Unión Europea frente a las emergencias de salud pública mundial. La crisis de la COVID-19». *Araucaria: Revista Iberoamericana de Filosofía, Política, Humanidades y Relaciones Internacionales* 22, n.º 45 (2020): 337-357. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.12795/araucaria.2020.i45.14>
- POWELL, Alvin. «Pills could prove COVID game changer». *The Harvard Gazette* [noticia de revista]. Cambridge: Harvard University, 10 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2021/11/pills-could-prove-covid-game-changer/>
- PRINCIPLE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. «Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial». *The Lancet* 397, n.º 10279 (marzo de 2021): 1063-1074. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676597/>
- PwC (PricewaterhouseCoopers). *Diez temas candentes de la Sanidad Española para 2011. El momento de hacer más con menos*. Bilbao, 2011.
- QLHC (Quantum Leap Healthcare Collaborative). «COVID-19 Updates». *The I-SPY Trials*. Disponible en: <https://www.ispytrials.org/collaborate/covid-19-updates> [consulta: junio de 2022].
- QUIGLEY, David. «Pfizer's mix of science and grit alters the course of its COVID-19 response». *Life Sciences, Our Insights* [entrevista]. *McKinsey & Company*, 20 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/pfizers-mix-of-science-and-grit-alters-the-course-of-its-covid-19-response>
- RAMANAN, Mahesh, Annaliese STOLZ, Rajiv ROOPLALSINGH, Laurent BILLOT, John MYBURGH y Bala VENKATESH. «An evaluation of the quality and impact of the global

- research response to the COVID-19 pandemic». *The Medical Journal of Australia* 213, n.º 8 (2020): 380-380.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.5694/mja2.50790>
- RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. «Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 383, n.º 21 (2020a): 2030-2040. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
- . «Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial». *The Lancet* 396, n.º 10259 (2020b): 1345-1352. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- . «Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 384, n.º 8 (2021a): 693-704. Disponible en: <https://doi.org/10.1056%2FNEJMoa2021436>
- . «Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial». *The Lancet* 397, n.º 10285 (2021b): 1637-1645. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- . «Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial». *The Lancet* 397, n.º 10274 (2021c): 605-612. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
- . «Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial». *The Lancet Respiratory Medicine* 9, n.º 12 (diciembre de 2021d): 1419-1426. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672950/>
- . «Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial». *The Lancet* 397, n.º 10289 (2021e): 2049-2059. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00897-7/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00897-7/fulltext)
- . «Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial». *The Lancet* 399, n.º 10325 (2022a): 665-676. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)2900163-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)2900163-5/fulltext)
- . «Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial». *The Lancet* 399, n.º 10320 (2022b): 143-151. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0)
- REIS, Gilmar, Eduardo A. DOS SANTOS, Daniela C. MEDEIROS, Lehana THABANE, Gurmit SINGH, Jay J. H. PARK, Jamie I. FORREST, Ofir HARARI, Castilho V. QUIRINO, Ana P. FIGUEIREDO *et al.* «Effect of early treatment with hydroxychloroquine or lopinavir and ritonavir on risk of hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized clinical trial». *JAMA Netw Open* 4, n.º 4 (2021): e216468. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6468>
- REIS, Gilmar, Eduardo A. DOS SANTOS, Daniela C. MEDEIROS, Lehana THABANE, Aline C. MILAGRES, Thiago S. FERREIRA, Castilho V. QUIRINO DOS SANTOS, Adhemar DIAS, Eduardo D. CALLEGARI, Leonardo C. MONTEIRO *et al.* «Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial». *The Lancet Regional Health – Americas* 6 (febrero de 2022a): 100142. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100142>
- REIS, Gilmar, Eduardo A. DOS SANTOS, Daniela C. MEDEIROS, Lehana THABANE, Aline C. MILAGRES, Thiago S. FERREIRA, Castilho V. QUIRINO DOS SANTOS, Vitoria H. DE SOUZA, Ana M.^a RIBEIRO, Ana P. FIGUEIREDO *et al.* «Effect of early treatment with flvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with

- COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial». *The Lancet Global Health* 10, n.º 1 (enero de 2022b): e42-e51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717820/>
- REIS, Gilmar, Eduardo A. S. M. SILVA, Daniela C. M. SILVA, Lehana THABANE, Aline C. MILAGRES, Thiago S. FERREIRA, Castilho V. Q. DOS SANTOS, Vitoria H. S. CAMPOS, Ana M.R. NOGUEIRA, Ana P.F.G. DE ALMEIDA *et al.* «Effect of early treatment with ivermectin among patients with Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 386, n.º 18 (2022c): 1721-1731. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2115869>
- REMAP-CAP INVESTIGATORS, ACTIV-4A INVESTIGATORS y ATTACC INVESTIGATORS. «Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 385, n.º 9 (2021): 777-789. Disponible en: <https://doi.org/10.1056%2FNEJMoa2103417>
- REMAP-CAP INVESTIGATORS. «Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial». *JAMA* 324, n.º 13 (2020): 1317-1329. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- . «Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19». *The New England Journal of Medicine* 384, n.º 16 (2021): 1491-1502. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>
- REMAP-CAP TEAM. REMAP-CAP Trial. A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia. Disponible en: <https://www.remapcap.org> [consulta: junio de 2022].
- REMAP-CAP WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS. «Effect of antiplatelet therapy on survival and organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial». *JAMA* 327, n.º 13 (2022): 1247-1259. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2022.2910>
- REPULLO, José y José M. FREIRE (dirs.). *Médicos en cinco Sistemas Sanitarios Integrados Europeos. Relaciones contractuales de los profesionales médicos en los sistemas públicos de salud en países europeos seleccionados*. Toledo: Junta de Castilla-La Mancha, Consejería de Salud y Bienestar Social, 2009. Disponible en: <https://homologacioneslatinmedica.files.wordpress.com/2010/11/sistema-laboral-medico-europa-2009.pdf>
- REPULLO, José y José M. FREIRE. «Implementando estrategias para mejorar el gobierno institucional del Sistema Nacional de Salud». *Gaceta Sanitaria* 30, n.º 1 (noviembre de 2016): 3-8. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.04.016>
- REUTERS. «EU regulator backs Roche's arthritis drug for treating severe COVID-19». 6 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.reuters.com/world/europe/eu-regulator-backs-extending-roactemra-use-adults-with-severe-covid-19-2021-12-06/>
- RICCABONI, Massimo y Luca VERGINER. «The impact of the COVID-19 pandemic on scientific research in the life sciences». *PLoS One* 17, n.º 2 (2022): e0263001. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263001>
- ROBBINS, Rebecca, Adam FEUERSTEIN y Helen BRANSWELL. «AstraZeneca Covid-19 vaccine study put on hold due to suspected adverse reaction in participant in the U.K.». *Stat*, 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/09/08/astrazeneca-covid-19-vaccine-study-put-on-hold-due-to-suspected-adverse-reaction-in-participant-in-the-u-k/>
- ROBBINS, Rebecca, Sharon LAFRANIERE, Noah WEILAND, David D. KIRKPATRICK y Benjamin MUELLER. «Blunders Eroded U.S. Confidence in Early Vaccine Front-Runner». *The New York Times*, 8 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/12/08/business/covid-vaccine-oxford-astrazeneca.html>

- RODRÍGUEZ, M.^a del Carmen. *Sistemas de Cuentas de Salud 2019. Principales resultados*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación, 2021.
- . *Estadística de Gasto Sanitario Público 2020. Principales resultados*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación, marzo de 2022. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>
- RODRÍGUEZ, Pablo, Santiago GRAÑA, Eva E. ÁLVAREZ, Manuela BATTAGLINI, Francisco J. DARIAS, Miguel A. HERNÁN, Raquel LÓPEZ, Paloma LLANEZA, M.^a Cristina MARTÍN, RADARCOVIDPILOT GROUP *et al.* «A population-based controlled experiment assessing the epidemiological impact of digital contact tracing». *Nature Communications* 12 (2021): 587. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20817-6>
- ROUTEN, Ash, Lauren O'MAHONEY, Daniel AYOUBKHANI, Amitava BANERJEE, Chris BRIGHTLING, Melanie CALVERT, Nishi CHATURVEDI, Ian DIAMOND, Rosalind EGGO, Paul ELLIOTT *et al.* «Understanding and tracking the impact of long COVID in the UK». *Nature Medicine* 28 (enero de 2022): 11-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01591-4>
- SACCO, Chiara, Martina DEL MANSO, Alberto MATEO, Maria C. ROTA, Daniele PETRONE, Flavia RICCARDO, Antonino BELLA, Andrea SIDDU, Serena BATTILOMO, Valeria PROIETTI *et al.* «Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022». *The Lancet* 400, n.º 10346 (julio de 2022): 97-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35780801/>
- SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment). *Methods for health economic evaluations. A guideline based on current practices in Europe*. EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment), 2015. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf
- SCHNEIDER, Jörg, Sarah C. GILBERT, Tom J. BLANCHARD, Tomas HANKE, Kathryn J. ROBSON, Carolyn M. HANNAN, Marion BECKER, Robert SINDEN, Geoffrey L. SMITH y Adrian V. S. HILL. «Enhanced immunogenicity for CD8+ T cell induction and complete protective efficacy of malaria DNA vaccination by boosting with modified vaccinia virus Ankara». *Nature Medicine* 4 (1998): 397-402. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm0498-397>
- SCHWAB, Klaus (ed.). *The Global Competitiveness Report 2019*. Colonia/Ginebra: World Economic Forum, 2019. Disponible en: https://www3.weforum.org/docs/WEF_TheGlobalCompetitivenessReport2019.pdf
- SEGURIDAD SOCIAL. Afiliados Fin de mes regimen general CNAE-09 por Actividad Económica, y Altas-Bajas. Madrid: Ministerio de Inclusión, Seguridad Social y Migraciones. Disponible en: https://w6.seg-social.es/PXWeb/pxweb/es/Afiliados%20en%20alta%20laboral/Afiliados%20en%20alta%20laboral__Afiliados%20Fin%20de%20mes/09f_Afi.%20fin%20mes%20R.%20General%20CNAE-09%20por%20Actividad%20Econ%C3%B3mica%20Altas-Bajas.px/ [consulta: abril de 2022].
- SERFLING, R. E. «Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths». *Public Health Reports* 78, n.º 6 (junio de 1963): 494-506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19316455>
- SEVILLA, Francisco. «Financiación sanitaria y sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud». *Revista de administración sanitaria siglo XXI* 3, n.º 4 (octubre de 2005): 567-580.

- Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-articulo-financiacion-sanitaria-sostenibilidad-del-sistema-13085587>
- SHAH, Shimoni, Sylvia X. W. GWEE, Jamie Q. X. NG, Nicholas LAU, Jiayun KOH y Junxiong PANG. «Wastewater surveillance to infer COVID-19 transmission: A systematic review». *Science of the Total Environment* 804 (enero de 2022): 150060. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150060>
- SHARFSTEIN, Joshua M. «How the FDA should protect its integrity from politics». *Nature* 2585, n.º 7824 (septiembre de 2020): 161. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA635011653&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=00280836&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E6999673d>
- SHARFSTEIN, Joshua M., Jesse L. GOODMAN y Luciana BORIO. «The US regulatory system and COVID-19 vaccines: the importance of a strong and capable FDA». *JAMA* 325, n.º 12 (febrero de 2021): 1153-1154. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.1961>
- SHARMA, Okmna, Ali A. SULTAN, Hong DING y Chris R. TRIGGLE. «A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19». *Frontiers in immunology* 11 (octubre de 2020): 585354. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>
- SIMÓN, Alfonso. «Pfizer, BioNTech y Moderna esperan facturar 62.000 millones en 2021 con sus vacunas». Cinco Días, 15 de noviembre de 2021. Disponible en: https://cincodias.elpais.com/cincodias/2021/11/12/companias/1636738685_435014.html
- SINGH, Bhagteshwar, Hannah RYAN, Tamara KREDO, Marty CHAPLIN y Tom FLETCHER. «Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19». *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, n.º 2 (2021): CD013587. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624299/>
- SIRLEAF, Ellen J. y Helen CLARK. «Report of the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response: making COVID-19 the last pandemic». *The Lancet* 398, n.º 10295 (julio de 2021): 101-103. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01095-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01095-3)
- SLAOU, Moncef, Shannon E. GREENE y Janet WOODCOCK. «Bridging the gap at warp speed - delivering options for preventing and treating covid-19». *The New England Journal of Medicine* 383, n.º 20 (2020): 1899-1901. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMp2028535>
- SNAIR, Megan y Mariya DIMITROVA. *International Workshop on COVID-19 Lessons to Inform Pandemic Influenza Response. Proceedings of a Workshop*. Washington, DC: NAP (National Academies Press), 2022. Disponible en: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/26352/international-workshop-on-covid-19-lessons-to-inform-pandemic-influenza-response>
- SPEDE, Bruno. «Rolling reviews: a useful tool to speed up the regulatory review process». *Regulatory Rapporteur* 18, n.º 5 (mayo de 2021): 22-24. Disponible en: <https://www.vennlifesciences.com/wp-content/uploads/2021/04/Speder-Bruno-Rolling-Reviews-Feature-May-2021.pdf>
- SPIEGELHALTER, David y Anthony MASTERS. *Covid by numbers. Making sense of the pandemic with data*. Londres: Penguin Books, 2021.
- SSI (Statens Serum Institut). EuroMOMO. Graphs and maps. Copenhagen S, Dinamarca. Disponible en: <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps> [consulta: octubre de 2022].
- STARR, Tyler N., Allison J. GREANEY, Sarah K. HILTON, Daniel ELLIS, Katharine H. D. CRAWFORD, Adam S. DINGENS, Mary J. NAVARRO, John E. BOWEN, M. Alejandra

- TORTORICI, Alexandra C. WALLS *et al.* «Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding». *Cell* 182, n.º 5 (septiembre de 2020): 1295-1310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012>
- STOKEL, Chris. «On the road to Recovery- the world's biggest covid-19 treatment trial». *BMJ (British Medical Journal)* 373 (2021): n1299. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1299>
- SULYOK, Mihaly y Mark WALKER. «Community movement and COVID-19: a global study using Google's Community Mobility Reports». *Epidemiology & Infection* 148 (2020): e284. Disponible en: <http://doi.org/10.1017/S0950268820002757>
- SWISSMEDIC (Swiss Agency for Therapeutic Products). *Guidance document. Authorisation procedures for Covid-19 medicinal products during a pandemic H4V4*. Bern, Suiza, 2022. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimitel/authorisations/information/anpassung-wl-zlverfahren-covid-19.html>
- TANNE, Janice H. «Covid-19: Biden calls for science, vaccines, and masks». *BMJ (British Medical Journal)* 372 (enero de 2021): n150. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n150>
- TELFORD, Erica, Inmaculada ORTEGA, Guillaume MELLON, Boris LACARRA, Elisabeth ADJADJ, Claire MADELAINE, Eric D'ORTENZIO y Yazdan YAZDANPANAH. «Chronicles of a pandemic: How France coordinated the scientific research response to COVID-19». *Infectious Diseases Now* 51, n.º 8 (noviembre de 2021): 641-646. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.idnow.2021.08.003>
- THE ECONOMIST. «How the world learns to live with covid-19». *What lies ahead*. 16 de octubre de 2021a. Disponible en: <https://www.economist.com/briefing/2021/10/16/how-the-world-learns-to-live-with-covid-19>
- . «Watchful waiting: with its wonky spike, the Omicron variant looks ominous: how bad will it be?». 441, n.º 9274 (4 de diciembre de 2021b): 18-20.
- . «Millions of lives depend on how the pandemic ends». *Leaders*, The Coronavirus. 16 de octubre de 2021c. Disponible en: <https://www.economist.com/leaders/2021/10/16/millions-of-lives-depend-on-how-the-pandemic-ends>
- . «The triumph of the Oxford-AstraZeneca vaccine». *Leaders*, The Coronavirus. 16 de diciembre de 2021d. Disponible en: <https://www.economist.com/briefing/2021/12/16/the-triumph-of-the-oxford-astrazeneca-vaccine>
- . «Introducing Simply Science—a new weekly newsletter from The Economist». *Science & technology*. 16 de febrero de 2022a. Disponible en: <https://www.economist.com/introducing-simply-science-a-new-weekly-newsletter-from-the-economist>
- . «To build a vaccine industry, Africa must embrace the private sector». *Leaders*, Drug manufacturing. 19 de febrero de 2022b. Disponible en: <https://www.economist.com/leaders/2022/02/19/to-build-a-vaccine-industry-africa-must-embrace-the-private-sector>
- THOMAS, Katie. «9 Drug Companies Pledge to 'Stand With Science' on Coronavirus Vaccines». *The New York Times*, 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/09/08/health/9-drug-companies-pledge-coronavirus-vaccine.html>
- TOGETHER NETWORK. TOGETHER Trial. Disponible en: <https://www.togethertrial.com> [consulta: junio de 2022].
- TORBICA, Aleksandra, Giulia FORNARO, Rosanna TARRICONE y Michael F. DRUMMOND. «Do social values and institutional context shape the use of economic evaluation in reimbursement decisions? An empirical analysis». *Value in Health* 23, n.º 1 (enero de 2020): 17-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.11.001>

- TORBICA, Aleksandra, Rosanna TARRICONE y Michael DRUMMOND. «Does the approach to economic evaluation in health care depend on culture, values, and institutional context?». *The European Journal of Health Economics* 19, n.º 6 (2018): 769-774. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0943-1>
- TORBICA, Aleksandra. «HTA around the world: broadening our understanding of cross-country differences». *Value in Health* 23, n.º 1 (2020): 1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.001>
- TRANCHE, Salvador y Remedios MARTÍN. «La semFYC y la Medicina de Familia en tiempos del Coronavirus». *Atención Primaria* 52, n.º 5 (2020): 291-293. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-semfyc-medicina-familia-tiempos-S0212656720301244>
- TRANCHE, Salvador, Remedios MARTÍN, Ignacio PÁRRAGA, GRUPO COLABORATIVO DE LA JUNTA PERMANENTE y DIRECTIVA DE LA SEMFYCD. «El reto de la pandemia de la COVID-19 para la Atención Primaria». *Revista Clínica de Medicina de Familia* 14, n.º 2 (junio de 2020): 85-92. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2021000200008&lng=es&nrm=iso
- UKRI (UK Research and Innovation). Platform Randomised trial of INterventions against COVID-19 In older peoPLE (PRINCIPLE). Oxford: University of Oxford. Disponible en: https://otr.ukri.org/projects?ref=MC_PC_19079 [consulta: junio de 2022].
- ULTSCH, Bernhard, Oliver DAMM, Philippe BEUTELS, Joke BILCKE, Bernd BRÜGGENJÜRGEN, Andreas GERBER, Wolfgang GREINER, Germaine HANQUET, Raymond HUTUBESSY, Mark JIT *et al.* «Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community». *PharmacoEconomics* 34, n.º 3 (2016): 227-244. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0335-2>
- UNIÓN EUROPEA. Comunicación 2020/C 156/01 de 5 de mayo de 2020. Disponible en: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020XC0508\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020XC0508(01)&from=EN)
- UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA. Computational Biology and Complex Systems. BIOCOSM. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya, Department of Applied Physics. Disponible en: <https://biocomsc.upc.edu/en> [consulta: junio de 2022].
- URBANOS, Rosa M.^a, Luz M.^a PEÑA, Micaela COMENDEIRO, Juan OLIVA, Manuel RIDAO y Enrique BERNAL. *Can people afford to pay for health care? new evidence on financial protection in Spain*. Ginebra: OMS (Organización Mundial de la Salud), Regional Office for Europe, 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347403>
- URBANOS, Rosa M.^a y Ricard MENEU. «La calidad de nuestra democracia en la dimensión sanitaria de la pandemia». En A. Penadés y A. Garmendia (dir.). *Informe sobre la Democracia en España 2020: el año de la pandemia*. Madrid: Fundación Alternativas (2021): 189-204. Disponible en: https://www.fundacionalternativas.org/storage/publicaciones_archivos/0da9f7cbbc771b6742432c8dbe5b1051.pdf
- VAN DOOREN, Wouter y Mirko NOORDEGRAAF. «Staging science: authoritativeness and fragility of models and measurement in the COVID-19 crisis». *PAR (Public Administrative Review)* 80, n.º 4 (julio-agosto de 2020): 610-615. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/puar.13219>
- VAN GINNEKEN, Ewout, Luigi SICILIANI, Sarah REED, Astrid ERIKSEN, Florian TILLE y Tomas ZAPATA. «Addressing backlogs and managing waiting lists during and beyond the covid-19 pandemic». *Eurohealth* 28, n.º 1 (2020): 35-40. Disponible en: <https://>

- apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351082/Eurohealth-28-1-35-40-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- VANE, John R. «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs». *Nature new biology* 231, n.º 25 (1971): 232-235. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
- VARGAS, POMÉS & RIESGO CONSULTORES. *Diez temas candentes de la sanidad española en 2019*. Madrid: Círculo de Empresarios, 2019. Disponible en: <https://circulodeempresarios.org/publicaciones/diez-temas-candentes-la-sanidad-espanola-2019/>
- VEGA, Javier, José L. BONET, Alicia CORONIL, Manuel DEL CASTILLO, Pere IBERN, Víctor MADERA, Julio MAYOL, Pedro SAINZ y Antoni TRILLA. «Informe sobre las Reformas e Innovaciones que requiere el Sistema de Sanidad español (IRISS)». Policy Papers n.º 2020-08. Madrid: Fedea, 2020. Disponible en: <https://documentos.fedea.net/pubs/fpp/2020/06/FPP2020-08.pdf>
- VICKERY, Jamie, Paul ATKINSON, Leesa LIN, Olivier RUBIN, Ross UPSHUR, Eng K. YEOH, Chris BOYER y Nicole A. ERRETT. «Challenges to evidence-informed decision-making in the context of pandemics: qualitative study of COVID-19 policy advisor perspectives». *BMJ Global Health* 7, n.º 4 (2022): e008268. Disponible en: <https://gh.bmj.com/content/7/4/e008268.abstract>
- VREMAN, Rick A., Aukje K. MANTEL-TEEUWISSE, Anke M. HÖVELS, Hubert G. M. LEUFKENS y Wim G. GOETTSCH. «Differences in health technology assessment recommendations among european jurisdictions: the role of practice variations». *Value in Health* 23, n.º 1 (enero de 2020): 10-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.017>
- WALLS, Alexandra C., Marcos C. MIRANDA, Alexandra Schäfer, Minh N. PHAM, Allison GREANEY, Prabhu S. ARUNACHALAM, Mary J. NAVARRO, M. Alejandra TORTORICI, Kenneth ROGERS, Megan A. O'CONNOR *et al.* «Elicitation of broadly protective sarbecovirus immunity by receptor-binding domain nanoparticle vaccines». *Cell* 184, n.º 21 (octubre de 2021): 5432-5447. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.015>
- WARREN, Luigi, Philip D. MANOS, Tim AHFELDT, Yui H. LOH, Hu LI, Frank LAU, Wataru EBINA, Pankaj K. MANDAL, Zachary D. SMITH, Alexander MEISSNER *et al.* «Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA». *Cem Stell Cem* 7, n.º 5 (noviembre de 2010): 618-630. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.012>
- WEINGART, Peter, François VAN SCHALKWYK y Lars GUENTHER. «Democratic and expert legitimacy: Science, politics and the public during the COVID-19 pandemic». *Science and Public Policy* 49, n.º 3 (junio de 2022): 499-517. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/scipol/scac003>
- WEINKLE, Jessica. «An evaluation of North Carolina science advice on COVID-19 pandemic response». *Humanities and Social Sciences Communications* 9, n.º 1 (2022): 352. Disponible en: <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01344-9>
- WHITE, Kris M., Romel ROSALES, Soner YILDIZ, Lisa MIORIN, Elena MORENO, Sonia JANGRA, Melissa B. UCCELLINI, Raveen RATHNASINGHE, Lynda COUGHLAN, Carles MARTÍNEZ *et al.* «Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A». *Science* 371, n.º 6532 (enero de 2021): 926-931. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abf4058>
- WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM. «Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results». *The New England Journal of Medicine* 384, n.º 6 (2021): 497-511. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

- . «Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses». *The Lancet* 399, n.º 10339 (mayo de 2022): 1941-1953. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00519-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00519-0/fulltext)
- WITBERG, Guy, Noam BARDA, Sara HOSS, Ilan RICHTER, Maya WIESSMAN, Yaron AVIV, Tzli GRINBERG, Oren AUSTER, Noa DAGAN, Ran D. BALICER *et al.* «Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization». *The New England Journal of Medicine* 385, n.º 23 (2021): 2132-2139. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737>
- WYSONGE, Charles S., Duduzile NDWANDWE, Jill RYAN, Anelisa JACA, Oumarou BATOURÉ, Blanche P. M. ANYA y Sara COOPER. «Vaccine hesitancy in the era of COVID-19: could lessons from the past help in divining the future?». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 18, n.º 1 (2022). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684019/>
- WOUTERS, Olivier J., Kenneth C. SHADLEN, Maximilian SALCHER, Andrew J. POLLARD, Heidi J. LARSON, Yot TEERAWATTANANON y Mark JIT. «Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: Production, affordability, allocation and deployment». *The Lancet* 397, n.º 10278 (marzo de 2021): 1023-1034. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00306-8)
- WYATT, David, Rachel FAULKNER, Hannah COWAN y Charles D. A. WOLFE. «Impacts of COVID-19 on clinical research in the UK: A multi-method qualitative case study». *PLoS One* 16, n.º 8 (agosto de 2021): e0256871. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256871>
- YADAV, Prashant. «How to make COVID-19 vaccines available to all. Manufacture the right kinds in the right places». *Foreign Affairs*, 27 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.foreignaffairs.com/articles/world/2021-12-27/how-make-covid-19-vaccines-available-all>
- YU, Ly-Mee, Mona BAFADHEL, Jienchi DORWARD, Gail HAYWARD, Benjamin R. SAVILLE, Oghenekome GBINIGIE, Oliver VAN HECKE, Emma OGBURN, Philip H. EVANS, Nicholas P. B. THOMAS *et al.* «Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial». *The Lancet* 398, n.º 10303 (2021): 843-855. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X)
- YUSUF, Salim, Rory COLLINS y Richard PETO. «Why do we need some large, simple randomized trials?». *Statistics in Medicine* 3, n.º 4 (1984): 409-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/sim.4780030421>
- YUSUF, Salim. «Randomized clinical trials: slow death by a thousand unnecessary policies?». *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* 171, n.º 8 (octubre de 2004): 889-892. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040884>
- ZEMMEL, Rodney. «The race to create a vaccine: A conversation with Frank D'Amelio». Strategy & Corporate Finances, Our Insights [podcast]. *McKinsey & Company*, 10 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.mckinsey.com/capabilities/strategy-and-corporate-finance/our-insights/the-race-to-create-a-vaccine-a-conversation-with-frank-damelio>
- ZHENG, Caifang, Weihao SHAO, Xiaorui CHEN, Bowen ZHANG, Gaili WANG y Weidong ZHANG. «Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis». *International Journal of Infectious Diseases* 114 (enero de 2022): 252-260. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>

ZHENG, Danping, Timur LIWINSKI y Eran ELINAV. «Interaction between microbiota and immunity in health and disease». *Cell Research* 30 (2020): 492-506. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0332-7>

ZIMMER, Carla, Jonathan CORUM, Sui-Lee WEE y Matthew KRISTOFFERSEN. «Coronavirus Vaccine Tracker». *The New York Times*. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> [consulta: 22 de junio de 2022].

Índice de gráficos, imágenes y esquemas

GRÁFICO 1.1:	Aportación al gasto sanitario público total consolidado. 2002-2019	26
GRÁFICO 1.2:	Tendencias del gasto sanitario público en hospitales y en atención primaria (AP). 2002-2019	27
GRÁFICO 1.3:	Gasto sanitario público total y gasto en inversión (Cap VI, FBCF). 2022-2019	28
GRÁFICO 1.4:	Médicos y enfermeros activos. Ratios por 1.000 habitantes	32
GRÁFICO 1.5	Evolución salario equivalente según Paridad Poder Adquisitivo (PPA) para el consumo privado \$USA. Médicos y enfermeros (España-OCDE)	34
GRÁFICO 1.6:	Variación del valor de las importaciones primer cuatrimestre 2020 respecto al primer cuatrimestre 2019. Productos covid, Europa 27- España	44
GRÁFICO 1.7:	Aumento del gasto sanitario en unidades monetarias corrientes en 2020. Países OCDE	45
GRÁFICO 1.8:	Impacto económico y en salud en España, por provincias, en los primeros meses de pandemia	51
GRÁFICO 2.1:	Personas vacunadas con pauta completa en diferentes países ...	66
GRÁFICO 2.2:	Evolución del índice de rigurosidad (<i>stringency index</i>) durante la pandemia de la covid-19: España frente a China	76
GRÁFICO 2.3:	Incidencia acumulada de contagios a 14 días por 100.000 habitantes, mayo 2020-marzo 2022	82
GRÁFICO 2.4:	Hospitalizados covid-19 por cada 100.000 habitantes, mayo 2020-marzo 2022	83
GRÁFICO 2.5:	Pacientes covid-19 en unidades de cuidados intensivos por 100.000 habitantes, mayo 2020-marzo 2022	84
GRÁFICO 2.6:	Media de fallecidos covid-19 últimos 7 días, marzo 2020-marzo 2022	85
GRÁFICO 2.7:	Simulación de los posibles casos no detectados a partir de los casos confirmados de covid-19, incidencia a 14 días por 100.000 habitantes, 21 febrero 2020-15 mayo 2020	86
GRÁFICO 2.8:	Panel de Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo), España enero 2020-enero 2022	89
GRÁFICO 2.9:	Fuente de publicación más habitual de los trabajos científicos con las palabras SARS-CoV-2 o covid-19 en el título: período 2020 y 2021	93
GRÁFICO 2.10:	Simulación de cómo un virus podría propagarse de persona a persona con un número de reproducción básico $R_0 = 2$ (izquierda) y $R_0 = 8$ (derecha)	98

GRÁFICO 2.11:	Trayectoria epidémica predicha por un modelo Susceptibles-Infectados-Recuperados	100
GRÁFICO 2.12:	Ajuste y predicción con funciones gaussianas de la evolución de la incidencia acumulada a 14 días en España, marzo 2020-marzo 2022	101
GRÁFICO 2.13:	Resultados de la simulación (escenarios 1 y 2)	105
GRÁFICO 2.14:	Ejemplos de matriz promedio de contactos diarios por grupos de edad: basada en los estudios de contacto social para Reino Unido e Italia	105
GRÁFICO 2.15:	Comparativa de la movilidad de los ciudadanos entre marzo 2020 y marzo 2021, total nacional en 100.000 unidades	108
GRÁFICO 2.16:	Evolución de las descargas diarias de la <i>app</i> Radar-Covid-19: 29/06/2020 hasta 17/07/2022	113
GRÁFICO 2.17:	Radar-Covid. Total España casos confirmados, códigos solicitados y códigos introducidos, agosto 2020-abril 2022	113
GRÁFICO 3.1:	Estudios clínicos de tratamientos para la covid-19 registrados hasta el 8 de noviembre de 2020 en TrialsTracker	120
GRÁFICO 3.2:	Resultados del ensayo REMAP-CAP	131
GRÁFICO 5.1:	Distribución de los importes de las licitaciones adjudicadas por tipo de administración contratante (estatal, autonómica, otros)	254
GRÁFICO 5.2:	Distribución de los importes de las licitaciones adjudicadas tramitados por la vía de emergencia	256
GRÁFICO 5.3:	Distribución de los importes de las licitaciones adjudicadas en 2020 relacionados con términos covid-19	257
GRÁFICO 5.4:	Incremento interanual de afiliados a la Seguridad Social. Actividades Sanitarias Régimen General	263
GRÁFICO 5.5:	Número de contratos personal sanitario durante estado alarma entre el 15 de marzo y el 21 de junio de 2020	263
IMAGEN 2.1:	Panel de datos del covid-19 de la Johns Hopkins University (JHU)	69
IMAGEN 2.2:	Medidas de respuesta frente a la covid-19 del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) ...	74
IMAGEN 5.1:	Expertos acompañando comparecencias públicas de políticos durante la pandemia en España, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos	276
IMAGEN 5.2:	Presidentes de gobierno de diversos países (Alemania, Reino Unido, China, España, Estados Unidos y Francia) en centros de investigación durante la pandemia	277
ESQUEMA 1.1:	Esquema simplificado de los elementos del debate sobre retos del SNS	23
ESQUEMA 1.2:	Experiencias de gestión indirecta de la sanidad. Concesiones administrativas	29
ESQUEMA 2.1:	Clasificación tentativa de los estudios en salud	61
ESQUEMA 3.1:	Intervenciones evaluadas en el ensayo TOGETHER	131

ESQUEMA 3.2:	Procesos en el desarrollo y autorización de vacunas. Estándar y covid-19	139
ESQUEMA 5.1:	Cronograma orientativo de la implantación de medidas de política sanitaria	223
ESQUEMA 5.2:	Conceptos clave de la gestión de la pandemia de la covid-19 en los centros hospitalarios	231
ESQUEMA 5.3:	Conceptos clave de la gestión de la pandemia de la covid-19 en atención primaria	235
ESQUEMA 5.4:	Dimensiones de la evaluación de tecnologías sanitarias propuestas por EUnetHTA	266
ESQUEMA 5.5:	Esquema simplificado del proceso y actores relevantes en la evaluación para la incorporación de tecnologías sanitarias en España	270
ESQUEMA 5.6:	Plazos habituales (en meses) vs. plazos covid-19 para el desarrollo, autorización y despliegue de las vacunas	271

Índice de cuadros

CUADRO 1.1:	Medidas iniciales de contención y emergencias frente al coronavirus SARS-CoV-2	40
CUADRO 1.2:	Gasto sanitario público consolidado según clasificación económica. España, 2016-2020	45
CUADRO 1.3:	Medidas urgentes para aumentar la disponibilidad de personal sanitario en Europa	48
CUADRO 2.1:	Eficacia frente a infección de las vacunas covid autorizadas en algún país en los ensayos fase 3	65
CUADRO 2.2:	Principales paneles de covid-19 de acceso libre a través de Internet	70
CUADRO 2.3:	Distribución por sexo y edad del número de contagios y número de fallecido por covid-19 en España, enero 2020-marzo 2022	81
CUADRO 2.4:	Indicadores de riesgo para el seguimiento de la pandemia de la covid-19	88
CUADRO 2.5:	Costes de publicidad, mantenimiento y desarrollo de Radar-Covid en España	114
CUADRO 3.1:	Financiación pública para Investigación y Desarrollo (I+D) frente a covid-19. España, 2021	166
CUADRO 3.2:	Financiación pública para Investigación y Desarrollo (I+D) frente a covid-19, según origen de fondos y destinos seleccionados. España, 2021	168
CUADRO 3.3:	Financiación covid-19 del CDTI. España, 2021	169
CUADRO 5.1:	Comparación del gasto sanitario público en 2019 y 2020 en España	244
CUADRO 5.2:	Gasto en productos farmacéuticos y sanitarios	246
CUADRO 5.3:	Códigos empleados para la identificación de contratos en actividades relacionadas con la compra de equipamiento médico, productos sanitarios, productos farmacéuticos y digitalización	249
CUADRO 5.4:	Licitaciones publicadas y adjudicadas por grupo de CPV y tipo de institución contratante (sanitaria, no sanitaria, total). 2019 y 2020	252
CUADRO 5.5:	Importe de las licitaciones adjudicadas por grupo de CPV y tipo de institución contratante (sanitaria, no sanitaria, total). 2019 y 2020	253

Índice alfabético

- ABÁSULO, Ignacio, 30
ABBAS, Kaja, 198
ABELLÁN, José M^a, 67
Académie Nationale de Médecine, 121
Académie Vétérinaire de France, 121
Académie Nationale de Pharmacie, 121
ACCORSI, Emma K., 147
ACE (análisis de coste-efectividad), 30, 267, 275, 325, 327
ACEMOGLU, Daron, 35
ácidos nucleicos, 150-151, 155, 170, 177, 182, 206, 305-306, 310
ACTIV (Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines), 162-162, 165, 214, 216, 308
ACTIV-4a Investigators, 130
ACTIV-4a, 130
acuerdos de compra anticipada, 200, 272, 274, 286, 326-327
ADAM, David, 126
Adaptive Platform Trials Coalition, 127
adenovirus, vacunas, 64, 142-143, 151, 153, 176, 208-209, 303, 321
Administración central, 244, 327
AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), 169, 178, 268, 270, 310, 325
AES (Asociación de Economía de la Salud), 22, 24, 30, 36
AFEYAN, Noubar, 154
AGE (Administración General del Estado), 248, 253-254, 257, 268, 286, 329
Agencia Española de Protección de datos, 115
Agencia Tributaria, 91
Agenda 2030, 38, 78
AGUIRRE, M^a Soledad, 264
AIREF (Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal), 28, 44, 332
aislamiento, 37, 73, 96-97, 145, 221, 232, 285,
ALCALÁ, Francisco, 36
ALCALÁ, Juan F., 120
Alemania, 25, 28, 37, 72, 75-76, 112, 114, 276f-277f
ALMAZÁN, María, 46
Altmetric, 92
Andalucía, 49, 67, 112
ANDREWS, Nick, 147
ANNA, Cara, 198
ANSEDE, Manuel, 197
anticuerpos, 123, 150-151, 153, 191, 203, 205, 208-209
 monoclonales, 123, 128, 187, 196-197, 214, 313, 319
 neutralizantes, 124, 163, 191, 203, 211
Antiplatelet Trialists' Collaboration, 63
antivirales, 123, 144, 163, 212-216, 218, 318-319
ARABI, Yaseen M., 130
ARANDJELOVIĆ, Ognjen, 282
ARES, Sara, 46-47, 260
artesanato, 129
AstraZeneca, 137-138, 141-142, 164, 170, 194, 199, 209, 215, 280
ATTACC Investigators, 130
ATTACC, 130
Australia, 77
Austria, 44
AZ, 162, 169, 200
BALACHANDRAN, Vinod P., 152, 306
BALLANTYNE, Nathan, 127
BALLIN, Marcel, 147

Banco de España, 91, 295
 BANDYOPADHYAY, Soham, 46
 BARBER, Patricia, 24, 31-32, 34
 Barcelona Supercomputing Center,
 104
 BARDA (Autoridad de Investigación y
 Desarrollo Biomédico Avanzado),
 59, 169, 199
 BARDA, Noam, 148
 BAR-ON, Yinon M., 147
 BAROUCH, Dan H., 208, 211
 BARRUBÉS, Joan, 22, 24
 BATTISTA, Renaldo N., 59
 BBVA Research, 91
 BEI (Banco Europeo de Inversiones),
 170, 309
 BELLI, Simone, 92
 BENEDICTO, Miguel Á., 42
 Bennett Institute for Applied Data
 Science, 119
 BERNAL, Enrique, 23-24, 30
 BETTENCOURT, Paulo, 154
 BHATT, Deepak, 127
 bienestar, 62, 275, 292, 327
 social, 13, 173, 311
 BIKDELI, Bikdeli, 148
 BIOCOM-SC (grupo de biología
 computacional y sistemas
 complejos), 101-102
 biomedicina, 14-15
 BioNTech, 17, 152-153, 157, 159, 162,
 177, 191, 193, 196, 199-200, 204-206,
 306-307, 316
 bioRxiv, 92
 Bloom, 211
 Bloomberg L.P., 159
 BOLISLIS, Winona R., 138
 BORIO, Luciana, 143
 BOROBIA, Alberto M., 143
 BOSQUET, Antoine, 119
 BOTTAZZI, M^a Elena, 186
 BRAINARD, Jeffrey, 126
 BRAITHWAITE, Jeffrey, 22, 24
 BRANSWELL, Helen, 141
 BRATULIC, Anna, 128, 157, 189, 213
 BRILLIANT, Larry, 203
 BRITTON, Amadea, 147
 BRUAT, Camille, 282
 BRUNA, Gemma, 264
 BRUSSELAERS, Nele, 282
 BUBAR, Kate M., 102-103
 BUDDEN, Phil, 159
 BUGIN, Kevin, 121
 BURTON, Dennis R., 210
business intelligence, 323
 BUTLER, Christopher C., 129
 CABRERA, Pablo, 36
 CÁCERES, Pilar, 39
 CAMFiC (Societat Catalana de
 Medicina Familiar i Comunitària),
 232, 241
 Canarias, 49, 382
 capacitación, 18, 53, 127, 291
 CAPF (Comité asesor para la
 financiación de la prestación
 farmacéutica), 268-269
 CARLSEN, Ellen Ø., 147
 CARMEN, Joshua M., 210
 CARREÑO, Beatriz M., 152
 CARUSO, Catherine, 211
 CASSOLA, Adèle, 278
 Castilla y León, 49, 81, 262
 Castilla-La Mancha, 49, 262
 CASTILLO, Juna C., 273
 Cataluña, 112, 244, 262, 324, 330
 CCMC (Consell de Col·legis de Metges
 de Catalunya), 46
 CDC (Centers for Disease Control and
 Prevention), 59, 68, 72, 163, 199,
 283-284, 309
 CDMO (organizaciones de desarrollo y
 fabricación por contrato), 162, 182
 CEA (Antígeno Carcino Embrionario),
 205
 CEBM (Centre for Evidence-Based
 Medicine), 119
 CEBR (Council of European
 BioRegions), 187
 Centre de Recerca Matemàtica, 104
 Centro de Desarrollo de Vacunas del
 Hospital Infantil de Texas, 197
 centro sociosanitario, 48, 49n, 228-230,
 233, 241, 323
 CEPI (Coalition for Epidemic
 Preparedness Innovations), 170,
 181, 200, 201, 203, 317
 CERQUEIRA, Thiago, 147

- CESP (Centro Estatal de Salud Pública), 37
 Ceuta, 81, 247n
 CGCOM (Consejo General de Colegios Médicos de España), 36
 cGMP (*current Good Manufacturing Practice*), 185, 196, 208
 CHANG, Serina, 106
 CHICO, Pablo, 46
 China, 36, 65, 75, 76g, 77, 143-144, 277f
 CIORBA, Florin R., 260
 CIPM (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos), 269, 326
 CIS (Centro de Investigaciones Sociológicas), 24
 CISNS (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud), 86, 268-271, 321, 326
 CLARK, Helen, 200
 Clover Biopharmaceuticals, 170
 COCHRANE, 62
 COCIR (The European Coordination Committee of the Radiological, Electromedical and Healthcare IT Industry), 28
 COHEN, Jon, 144
 COIERA, Enrico, 24
 COLLINS, Rory, 132, 148
 COLMAN, Elien, 276, 280
 COMAS, Adelina, 49
 Comisión Europea, 21, 43, 47, 72, 90, 101, 121, 142, 200, 216, 272, 295, 303, 310, 317, 325-326
 Comité de Ética del Hospital de la Princesa, 122
 Congreso de los Diputados, 36, 39, 174, 180
 CONRY, Robert M., 205
 consecuencias económicas, 78, 109
 Consejo de la UE, 43, 266
 Consejo Europeo, 43, 266
 ContraPublvie, 247, 247n, 328
 COOPER, Jessica, 282
 Corea del Sur, 77, 196
 covidero, 77
 covidización, 17, 117, 123, 126, 175, 298-299, 306
 CPAF (Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación), 268
 CPV (*Common Procurement Vocabulary*), 248, 250-251, 250n, 252c-253c, 258
 CRD (Cuadernos de Recogida de Datos), 132-134, 302
 CRISCUOLO, Chiara, 50
 crisis económica, 23-25, 28, 33, 35, 52
 crisis sanitaria, 23, 37n, 47, 52, 55-56, 71, 115-116, 140, 219, 221, 234, 236-239, 246, 259-262, 264, 274, 285-286, 327, 330-331. *V. t.* emergencia sanitaria.
 criterio de coste-efectividad, 269, 273-274
 Croacia, 114
 CROs (Contract Research Organizations), 133, 301
 CRS (Congressional Research Service), 199
 CRUE (Conferencia de Rectores), 165, 167
 CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), 165-167, 169-172, 178, 309-310
 CSSE (Center for Systems Science and Engineering), 68, 293
 Cuba, 65
 CULYER, Anthony J., 267
 CureVac, 162, 169, 189, 204, 206
 DAKIN, Jonathan, 190
 DAL-RÉ, Rafael, 143
 DANET, Alina, 260
 DARDEN, Michael E., 110-111
 DASGUPTA, Nabarun, 122
 DAVIES, Madlen, 195, 201
 DAVIS, Rachel, 62
 DE JUAN, Alba, 260
Deep Mutational Scanning, 211
 DENNIS, Matthew, 127-128, 134, 209
 desempleo, 33, 111, 297
 desinfectantes, 37, 43, 73
 Deusto Business School, 21-22
 DGCYF (Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia), 269
 DiarioFarma, 264n
 Digital Science, 91

digitalización, 22, 39, 91, 152, 219, 230, 234, 243, 245-246, 248, 249c, 250-251, 253, 258, 285-286, 315, 323, 327-328, 330

Dimensions, 91

DIMITRIOU, Neofytos, 282

DIMITROVA, Mariya, 135, 137

Dinamarca, 71, 114, 267

dispositivos médicos, 43, 324

D'LIMA, Danielle, 62

DONG, Ensheng, 68

DORABAWILA, Vajeera, 147

DORWARD, Jienchi, 129

DRAPER, Simon J., 208-209

DU, Hongru, 68

DUNNING, David, 127

DUTTA, Soumitra, 159

DUVAL, Daphne, 59

ébola, 92, 123, 125-126, 156-157, 177, 204, 208, 212-213, 299, 307

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 71-72, 74f, 87, 260, 293-294

ecosistema
de I+D. V. ecosistema de innovación.
de innovación, 15, 17, 117, 154, 159, 161-162, 165, 172-174, 177, 179, 307-308, 311-312

EDAR (estaciones depuradoras), 90

EIT HEALTH, 187

EIT MANUFACTURING, 187

ELINAV, Eran, 156

EMA (European Medicines Agency), 119, 121, 135, 137, 142-143, 148, 158, 163, 216, 271-273, 303, 309-310, 326

emergencia sanitaria, 42, 55, 220, 243, 273, 338. V. t. crisis sanitaria.

enfermería, 31, 32g, 33, 34g, 46-47, 223, 226-228, 232, 239, 241-242, 259, 261-262, 323, 330, 332

ENGBRETSSEN, Eivind, 284

ENOLA, Javier, 22

ENTRENAS, Marta, 120

EPG (índice de riesgo epidemiológico), 102

EPI (equipos de protección individual). V. equipos de protección.

equipamiento médico, 219, 237, 243, 245-246, 248, 249c, 250-255, 257-258, 286, 327, 329, 331

equipos de protección, 14, 37, 39, 43, 145, 169, 228, 310

ERTE (expediente de regulación temporal de empleo), 91

ESCOBAR, Modesto, 36

espícula, 188, 204, 210-211

ESQUERDA, Montse, 260

Estados Unidos, 59, 68, 75-76, 107, 124, 137, 149, 190, 193-194, 199, 201, 272, 276f-277f, 282, 284, 298, 305, 309, 316-317

ESTCOURT, Lise J., 130

Estonia, 114

ESTRADA, José M., 171

estrategia TRA (test, rastreo y aislamiento), 221-222, 321

ETS (evaluación de tecnologías sanitarias), 30, 265, 266e, 267-268, 325-326, 333

EU-27, 25, 50, 53

EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment), 265, 266e, 267-268, 325

EuroMOMO, 71, 293

Europa, 17, 37, 44g, 48c, 70, 72, 114, 134-135, 187, 193, 260, 267, 272-273, 282, 291, 303, 310, 313, 316, 325

Eurostat, 43-44, 71

evaluación del riesgo, 87

EVANS, Robert, 282

evidence based politics, 276

evidencia causal. V. RWE.

evusheld, 169, 215

Extremadura, 262

FADSP (Federación de Asociaciones para la Defensa de la Sanidad Pública), 22

fallecidos. V. fallecimientos.

fallecimientos, 38, 46, 49-50, 58, 80, 87, 114, 119, 146, 190, 294

FARRÉ, Magí, 143

FAUCI, Anthony S., 210

FDA (Food and Drug Administration), 59, 119, 135-138, 140-141, 143, 148, 158, 163, 213, 215-216, 302, 309

FELL, Deshayne B., 147

FENIN (Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria), 28

FERGUSON, Neil M., 76

FERLAND, Lisa, 46

FEUERSTEIN, Adam, 141

FILES, Daniel C., 130

Finlandia, 114, 267

FLAMARIQUE, Leyre, 171

FLEMING, Katherine E., 147

Francia, 37, 42, 47, 119, 277f, 280

FRASER, Nicholas, 91

Fred Hutchinson Cancer Research Center, 211

FREEDMAN, Lawrence, 282

FREIDLIN, Boris, 130

FREIRE, José M., 21-22, 30, 32, 35-36

FSS-CCOO (Federación de Sanidad y Sectores Sociosanitarios de CCOO), 22

función gaussiana, 57, 95, 99-100, 101g

Fundación Bill y Melinda Gates. V. Fundación Gates.

Fundación Gates, 158, 201, 203, 214, 317, 319

FUNDACIÓN IDIS (Fundación Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad), 29

FURNEAUX, Rosa, 195, 201

Galicia, 49, 67

GARCÍA, Anna, 30

GARDNER, Lauren, 68

gel hidroalcohólico, 39

gestión clínica, 18, 29, 61, 219-220, 223, 284, 292, 319, 322

GILBERT, Sarah C., 209

GISAID Initiative, 72, 190, 315

Global Change Data Lab, 72

Global Health Innovation Center, 214

GlobalData, 158

GLOVER, Rebecca E., 164

GMP, 132

GODLEE, Fiona, 278

GOLDBERG, Yair, 147

GOLDHILL, Olivia, 195, 201

GOLDSHTEIN, Inbal, 147

GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL, Beatriz, 24, 31-32, 34, 46, 50, 92, 222, 321

GOODMAN, Jesse L., 143

Google

Flu, 106

Inc., 106

Maps, 106

Trends, 106

GOOSSENS, Herman, 119

GRAHAM, Barney S., 136

GREEN, Christopher A., 209

GREENE, Shannon E., 59

GREENHALGH Trisha, 284

gripe, 71, 99, 144, 149, 153, 156-157, 177, 181, 185, 190, 205-207, 210, 213, 296, 306-307, 314

Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, 270

Grupo ZENDAL, 167, 170-171, 310

GSK, 153, 199, 209, 214, 314

GSP (gasto sanitario público), 24-27, 26g-28g, 44, 45c, 52-53, 219, 244, 244c, 289-291, 327-329

GTM (Grupo de Trabajo Multidisciplinar), 37-39, 49-50

GUENTHER, Lars, 277

HADORN, Susanne, 277

HALE, Thomas, 73

HALL, Victoria, 147

HAMMERMAN, Ariel, 147

HARRIS, Jeffrey E., 150

Harvard, 162

HASSAN, Adeel, 198

HATCHETT, Richard, 181, 189, 197-198

HAYNES, Barton F., 210

HAYWARD, Gail, 129

Health Canada, 135

hepatitis (B y/o C), 151, 153, 197, 212-213

HERNÁNDEZ, Ildefonso, 221

HERNÁNDEZ, Jaime, 273

HERNANDO, Goizalde,

HILL, Adrian V. S., 209

HILLMER, Michael P., 276

HIPRA, 167, 170, 178, 309-310

HOLLANDERS, Hugo, 159

HONARMAND, Kimia, 126

- HOTEZ, Peter J., 186
 HUSBY, Anders, 148
- IACOBUCCI, Gareth, 46
 ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities), 135
 IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations), 182, 192-193
 IHME COVID-19 health service utilization forecasting team, 99
 Illes Balears, 49, 67, 262
 imatinib, 129
 Imperial College, 76, 164
 INE (Instituto Nacional de Estadística), 43, 90-91, 108, 295
 infliximab, 129
 inmunidad
 adquirida, 102, 192
 celular, 150, 152, 177, 209, 306
 colectiva, 75-77, 191
 de grupo, 140, 202
 de rebaño. V. inmunidad, colectiva.
 humoral, 150-151, 209, 306
 inmunoterapia, 152, 177, 187, 212, 216, 305-306, 313, 318
 IOANNIDIS, John P. A., 126
 ISCIII (Instituto de Salud Carlos III), 79-80, 87, 104, 165, 165-166, 172, 180, 309-310
 ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 132
 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 63
 ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 132
 ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 132
 I-SPY COVID Consortium, 121, 129-130
 Israel, 64, 149, 272, 293, 305
 Italia, 28, 37, 42, 44, 103, 105g
 IVANKOVIĆ, Damir, 70
 IZAGIRRE, Julen, 264
 Janssen (J&J), 162, 164, 169, 193, 199-200
 JARMAN, Holly, 278, 282
 JENNISKENS, Kevin, 115
 JIMÉNEZ, David, 67
 JIMÉNEZ, Fernando, 36
 JOI, Priya, 206
 JORDANA, Jacint, 42
 KANDULA, Sasikiran, 106
 Kantar Public, 36
 KARIKÓ, Katalin, 151, 154, 205
 KATSOULARIS, Ioannis, 148
 KEOGH-BROWN, Marcus R., 109
 KERMACK, William O., 95
 KHULLAR, Dhruv, 213-214
 KLEIN, Nicola P., 148
 KMIETOWICZ, Zosia, 213
 KNAPP, Alex, 157, 196
 KOPPL, Roger, 282
 KORN, Edward L., 130
 KRAMMER, Florian, 136
 KREITER, Sebastian, 152
 La Rioja, 81
 LANVIN, Bruno, 159
 LECLERC, Olivier, 199
 LEDFORD, Heidi, 214-215
 Ley de Contratos del Sector Público (España), 225, 247, 323, 328
 LI, Dapeng, 148, 210
 LI, Xintong, 148, 210
 LIFSCHITZ, Esteban, 33
 linfocitos T, 150, 191, 203, 209, 211, 216
 LIWINSKI, Timur, 156
 LLAVADOR, Humberto, 36
 LOBO, Félix, 245
 LOOI, Mun-Keat, 278
 LÓPEZ, Daniel, 39, 102
 LÓPEZ, Guillem, 38
 LÓPEZ, Miguel, 39
 LUCENA, M^a Isabel, 143
 LUO, Qiankun, 122
 LURIE, Nicole, 143
 MAA (marketing authorisation applications), 136, 138, 302
 MADDIPATLA, Manojna, 196

Madrid, Comunidad de, 26, 49, 52, 67, 112, 172
 MAGEN, Ori, 147
 malaria, 140, 153, 155-157, 177, 208-209, 307
 Maldita.es, 262n, 282
 Marburg, 212
 MARINUS, Roelie, 135, 138
 MARTÍ, Tino, 264
 MARTÍN FERNÁNDEZ, Almudena, 38-39
 MARTÍN MARTÍN, José. J., 33
 MARTÍN, Remedios, 260
 MARTINON, Frédéric, 205
 mascarilla, 39, 42-43, 42n, 55, 73, 110n, 145, 221, 279-280, 283
 MASTERS, Anthony, 99
 McKEE, Martin, 278, 282
 McKENDRICK, Anderson G., 95
 McKinsey&Company, 22
 MEAGHER, Karen M., 122
 Medical and Health Science, 92
 medicina
 intensiva, 223, 225
 interna, 223, 225
 preventiva, 225, 237, 331
 MEHTA, Cyrus, 127
 Melilla, 247n
 MELLOR, Shopie, 215
 MENEU, Ricard, 79, 220-221
 MENEU, Robert, 24, 29
 Merck, 164, 199, 213-214, 319
 MERINO, Álvaro, 114
 MERS (*Middle East respiratory syndrome*), 58, 123, 210, 212
 MG (modelo gaussiano), 99
 MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency), 135, 137, 141
 Ministerio de Derechos Sociales, 38, 49
 Ministerio de Hacienda y Función Pública, 245-246, 246n, 327-328
 Ministerio de Justicia, 87
 Ministerio de Sanidad, 25-26, 30, 34, 42, 48, 79-80, 87, 104, 143, 222, 243, 260, 262n, 268-269, 282, 325
 Ministerio de Seguridad Social, 91
 Ministerio de Universidades, 31n
 MIRTALEB, Mona S., 212
 MITECO (Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico), 90
 MITJÀ, Oriol, 122
 MITMA (Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana), 107, 296
 modelo Gompertz, 101
 Moderna, 154, 156-157, 162, 170, 177, 191, 193, 196-197, 199-200, 204-207, 210, 239, 306-307, 316, 331
 MOHR, Penny E., 30
 molécula NHC, 213
 Molnupiravir, 213, 215, 319
 momento cero, 15, 18, 21
 MoMo (Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria), 49, 71n, 87, 89g,
 MONTENEGRO, Patricia, 232
 MONTGOMERY, Jay, 148
 MORENS, David M., 210
 MOSS, Bernard, 208
 MOUTINHO, Sofia, 144
 mRNA
 plataformas, 150, 155, 157, 162, 188, 193-194, 196, 199, 204, 206, 305, 307, 314, 316
 tecnología, 156, 170, 191, 196, 217
 MUÑOZ DE NOVA, José L., 122
 Murcia, Región de, 67, 262
 MURRAY, Christopher J. L., 99
 MURRAY, Fiona, 159
 MUTUAL MÉDICA, 46
 NABEL, Gary N., 208
 nanomedicina, 212, 216, 318
 NATIONAL CANCER INSTITUTE, 130
 Navarra, Comunidad Foral de, 26, 49
 NEGRO, Elsa, 70
 neumología, 223, 225
new user active comparator, diseños, 148, 305
 NHS (Sistema Nacional de Salud británico), 114
 NIESEN, Michiel J. M., 147
 NIH (National Institutes of Health), 59, 123, 158, 162-163, 199, 206, 214, 309

NIHR (National Institute of Health and Care Research), 126, 158

Nipah, 157, 307

NOORDEGRAAF, Mirko, 276

NORDSTRÖM, Anna, 147

NORDSTRÖM, Peter, 147

Noruega, 25, 267

Novavax, 156, 170, 199

Nueva Zelanda, 77

Nuffield Department of Population Health, 121

Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, 121

O’SULLIVAN, Cormac, 195

OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos), 25, 31, 33, 34g, 38, 44, 47, 50, 78, 118, 159, 161, 172, 174, 294, 308, 311

OLIVA, Juan, 30, 49, 269

OMC (Organización Médica Colegial de España), 33, 46

OMS (Organización Mundial de la Salud), 25, 35, 37, 48, 50, 68-72, 75, 87, 121, 129, 132, 135, 153, 156-157, 186, 192-193, 196, 200-201, 203, 207, 213-214, 283, 293, 300, 307, 316, 318-319

oncología, 129-130, 134, 175, 177, 301, 305, 307

Operation Warp Speed, 59

OPI (organismos públicos de investigación), 171, 173-174, 179-180, 311-312, 382

OPS (Organización Panamericana de la Salud), 38

ORDOVÁS, José M., 321

ORTÚN, Vicente, 24, 29, 31-32, 35-36

OTEO, Luis Á., 23

OxCGRT (Oxford covid-19 Government Response Tracker), 75

Oxford, 162, 164, 170, 200

PAI, Madhukar, 124

PAI, Sudhakar M., 142

País Vasco, 26, 81, 244

Países Bajos, 25, 44, 75-76, 267

PARK, Jay J. H., 127

PASCOLO, Steve, 205-206, 208

Paxlovid, 169, 213-215, 319

PEIRÓ, Manel, 22, 24

PEIRÓ, Salvador, 39, 220

PÉREZ GARCÍA, Francisco, 247n

PÉREZ, Carmen, 30

PETO, Richard, 132, 148

Pfizer, 17, 152-153, 156, 162, 169, 191, 193, 197, 199-200, 204-207, 210, 213-214, 306, 315, 319

Pharmamar, 169, 215

PIB (producto interior bruto), 25, 44, 50, 52-53, 90, 173, 243, 289, 291-292, 311

PIFARRÉ, Héctor, 38

PINILLA, Jaime, 321

PINILLA, Pilar, 30

PISANO, Gary P., 154

PLACSP (Plataforma de Contratación del Sector Público), 246-248, 247n, 255, 328

Platform Randomised trial of Interventions against COVID-19 In older people (PRINCIPLE), 129, 300

plitidepsin, 169, 215

PLOTKIN, Stanley, 183

PLOTT, Caroline F., 143

política sanitaria, 219-221, 223, 223e, 284, 319

PONTE, M^a Teresa, 42

Portugal, 64-65, 267, 293

POWELL, Alvin, 214

PRATS, Clara, 39, 102

presión asistencial, 46, 102, 259

PRINCIPLE TRIAL COLLABORATIVE GROUP, 129

protección de datos, 134, 176, 302

proyecto de Sanofi, 157, 194, 199, 209, 314

pruebas diagnósticas, 60, 71-72, 75, 221, 324

PUIG, Jaume, 30

PwC (PricewaterhouseCoopers), 22

pymes, 167

QIN, Tao, 122

QLHC (Quantum Leap Healthcare Collaborative), 121, 129

QUIGLEY, David, 152

radar COVID, 16, 57, 111-112,
 113g-114g, 115, 221, 321
 RAMANAN, Mahesh, 126
 rastreo de contactos, 73, 75, 114, 221,
 233, 259. *V. t.* estrategia TRA.
 reactivación económica, 39, 78
 RECOVERY Collaborative Group, 122,
 128
 recursos humanos, 14-16, 18, 30, 32,
 34, 37, 39, 46-47, 47n, 52-53, 186,
 195, 224-225, 246, 259-261, 286, 289,
 291, 313, 316, 322-323, 329-330
 RedETS (Red española de Agencias de
 evaluación de tecnologías sanitarias
 y prestaciones del SNS), 268, 271,
 326
 Registro Español de Estudios Clínicos,
 122, 178, 310
 Reglamento General de Protección de
 Datos, 115. *V. t.* Agencia Española
 de Protección de datos.
 rehabilitación, 55, 59-60, 292
 Reino Unido, 37, 44, 75-76, 103, 105g,
 109, 124, 128-129, 134, 148, 164-165,
 272, 276f-277f, 280, 298, 300-301,
 305, 309
 REIS, Gilmar, 130, 212
 REMAP-CAP Investigators, 130
 REMAP-CAP Team, 121, 129
 REMAP-CAP Writing Committee for
 the REMAP-CAP Investigators, 130
 REPULLO, José R., 23, 30, 32, 35-36
 Research Square, 92
 residencias, 16, 37-38, 48-50, 53, 59,
 121, 147, 221, 228-230, 233, 236,
 241, 284, 286, 291, 324, 332
 respiradores, 14, 37, 43, 228, 290
 restricciones, 16, 22, 24-25, 38-39, 73,
 75-77, 109-110, 110n-111n, 221-222,
 293-294, 320
 a la movilidad, 38, 294
 Reuters, 216
 REvalMED, 269
 revisión continua (*rolling review*), 117,
 123, 135, 138, 144, 176, 271, 302-303
 RICCABONI, Massimo, 125
 Ridgeback Biotherapeutics, 213
 ROBBINS, Rebecca, 141
 ROBINSON, James A., 35
 Roche, 169
 RODRÍGUEZ, M^a del Carmen, 25, 243
 RODRÍGUEZ, M^a del Pilar, 46
 RODRÍGUEZ, Pablo, 111
 ROUTEN, Ash, 158
 RUTTEN, Paul, 195
 RWD (Real World Data), 117, 144, 146-
 148, 176, 304-305
 RWE (Real World Evidence), 144, 146,
 148, 304
 SACCO, Chiara, 147
 Sahin, 152, 205, 306
 SBU (Swedish Council on Health
 Technology Assessment), 267
 SCHATZ, Caspar, 195
 SCHNEIDER, Jörg, 209
 SCHWAB, Klaus, 159
 secuelas, 60, 239-240, 323
 SEDIA (Secretaría de Estado de
 Digitalización), 111
 SEGURA, Andreu, 221
 Seguridad Social, 32, 91, 262, 263g,
 295, 330
 SEIR, modelo, 57, 99, 102, 106, 109
 Seqirus, 156
 SERFLING, R. E., 99
 servicios sanitarios, 18, 28, 64, 66, 97,
 142, 219, 223, 239, 264, 268, 279,
 293, 296, 319-320, 332
 SEVILLA, Francisco, 23
 SHAH, Shimoni, 59
 SHAMAN, Jeffrey, 106
 SHARFSTEIN, Joshua M., 143
 SHARMA, Okmna, 203
 SIERRA, Sara, 39
 SIMÓN, Alfonso, 197
 simulación Monte Carlo, 100
 Singapur, 77, 194
 SINGH, Bhagteshwar, 122
 SIR (susceptibles, infectados,
 recuperados), modelo, 57, 95, 97-99,
 102, 109, 295
 SIRLEAF, Ellen J., 200
 SLAOU, Moncef, 59
 SNAIR, Megan, 135
 SNS (Sistema Nacional de Salud),
 15, 21-24, 23e, 24n, 29-30, 33-35,
 46-47, 47n, 52, 56, 78, 116, 134, 148-

- 149, 166, 176, 180, 220-221,
223, 238-239, 245, 261, 264n,
267-269, 285, 291, 294, 302,
319-322, 325-326
- SPEDER, Bruno, 138
- SPIEGELHALTER, David, 99
- SSI (Statens Serum Institut), 71
- SSRN Electronic Journal, 92
- STARR, Tyler N., 211
- STOKEL, Chris, 216
- stringency index* (índice de rigurosidad),
75, 76g, 294
- Suecia, 25, 75-76, 76n
- Suiza, 267
- SULYOK, Mihaly, 106
- SWISSMEDIC (Swiss Agency for
Therapeutic Products), 135
- TANNE, Janice H., 276
- target trial*, estrategia, 148, 305
- TAUBENBERGER, Jeffery K., 210
- tecnologías
- big data*, 107
- sanitarias, 28, 30, 60, 219, 264-240,
266e, 270e, 273-275, 286, 324-327,
333
- telemedicina, 73, 229-230, 233, 235,
285, 323, 330
- TELFORD, Erica, 122
- terapia celular, 187, 212, 216, 313, 318
- TERES, Joana, 260
- The Economist, 72, 190-194, 196
- THOMAS, Katie, 142
- TIC (tecnologías de la información),
236, 245-246, 248, 251-253, 255-258,
328
- tocilizumab, 128, 130, 169, 213, 216
- TOGETHER network, 121, 129
- TOGETHER Trial, 121, 129-130, 131f,
212, 300
- TRANCHE, Salvador, 260, 264
- transformación digital. *V. digitalización.*
- TRIVIÑO, Juan C., 42
- Trump, presidente, 137, 284
- tuberculosis, 126, 140, 154-156, 177,
299, 307
- 142, 176, 192, 201, 222, 261, 266,
273, 291, 294, 300-301, 303, 322
- UKRI (UK Research and Innovation),
129, 164
- ULTSCH, Bernhard, 271
- UNICEF, 198, 203
- unidad de acción (*to speak with one
voice*), 142, 303
- Universidad Carlos III de Madrid,
Universidad de Baylor, 197
- Universidad de Duke, 206, 210, 214
- Universidad de Emory, 213
- Universidad de Oxford, 72-73, 114,
129, 164, 209, 294, 300
- Universidad de Washington, 210
- Universitat de Barcelona, 104
- Universidad Politecnica de Cataluña,
101, 104
- URBANOS, Rosa M^a, 26, 79, 220-221
- Valenciana, Comunitat, 228, 262, 324
- VALLEJO, Laura, 50, 222
- VAN DOOREN, Wouter, 276
- VAN GINNEKEN, Ewout, 46
- VAN SCHALKWYK, François, 277
- VANE, John R., 63
- Vargas, Pomés & Riesgo Consultores,
22, 31
- VAT08, 209, 314
- VATar-covid-19, proyecto, 90
- VEGA, Javier, 22
- ventilación, 59, 129, 145, 216, 280, 283
- VERGINER, Luca, 125
- VICKERY, Jamie, 280
- VIH/SIDA, 92, 123, 126, 149-151, 153,
155-157, 177, 208, 210, 212-213,
305-307
- VILLALBA, David, 39, 273
- virus sincitial respiratorio, 157, 190,
209, 213
- VMIC (Vaccines Manufacturing and
Innovation Centre), 164-165, 309
- WALKER, Mark, 106
- WALLS, Alexandra C., 121, 210
- WARREN, Luigi, 154
- WEINGART, Peter, 276-277
- WEINKLE, Jessica, 282
- WHITE, Kris M., 215

WHO Solidarity Trial Consortium, 122,
129
WITBERG, Guy, 148
WYSONGE, Charles S., 67
WOODCOCK, Janet, 59, 121
WOUTERS, Olivier J., 162
Wuhan (China), 36
WUNSCH, Sacha, 159
WYATT, David, 124
YADAV, Prashant, 186, 193-194
YU, Ly-Mee, 129
YUSUF, Salim, 132-133, 148
ZEMMEL, Rodney, 152
ZHENG, Caifang, 146
ZHENG, Danping, 156
Zika, 92, 126, 156-157, 208, 307

Nota sobre los autores

EQUIPO INVESTIGADOR

Dirección

Beatriz González López-Valcárcel
(Universidad de Las Palmas de Gran Canaria)

Laura Vallejo Torres
(Universidad de Las Palmas de Gran Canaria)
Irene Zaera Cuadrado (Ivie)

Investigadores

Enrique Castellón Leal (CRB Inverbio)
Patricia Barber Pérez
(Universidad de Las Palmas de Gran Canaria)

Edición
M.^a Cruz Ballesteros González
Susana Sabater Millares (Ivie)

Salvador Peiró Moreno
(Fundación Fisabio, Generalitat Valenciana)

Documentación

Belén Miravalles Pérez (Ivie)

Jaime Pinilla Domínguez
(Universidad de Las Palmas de Gran Canaria)

BEATRIZ GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCCEL es doctora en Economía y catedrática de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Su principal interés investigador es la economía de la salud. Participa regularmente en proyectos de investigación del Plan Nacional y en proyectos europeos. Ha publicado en las principales revistas de economía de la salud y de salud pública. Tiene 5325 citas en Google Scholar. Ha sido consultora internacional en varios países. Ha sido miembro del Grupo de Trabajo Multidisciplinar COVID del Ministerio de Ciencia e Innovación (2020-2021) y del comité científico COVID de Canarias. Actualmente es miembro del Consejo Asesor de Sanidad (Ministerio de Sanidad), del consejo científico asesor de la AIREF, del comité asesor de SEDISA (Sociedad Española de Directivos Sanitarios), del comité de dirección del Centro de Políticas Públicas y de Gobierno de la Universidad de Alcalá, del comité científico externo COVID de Asturias y colaboradora de Nada Es Gratis. Es consultora científica del proyecto europeo TIMELY (2021-2024), patrona de la

Fundación Ernest Lluch y académica correspondiente de la Real Academia de Ciencias de Galicia.

ENRIQUE CASTELLÓN LEAL es médico especialista en Medicina Interna, licenciado en Ciencias Económicas y Empresariales, y máster en Salud Pública y en Gestión y Política Sanitaria. Ha sido director general del Servicio Gallego de Salud, viceconsejero de Salud y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid y subsecretario del Ministerio de Sanidad y Consumo. En este período presidió el Instituto Nacional de Consumo y el Patronato del Instituto de Salud Carlos III. En 2004 creó CRB Inverbio, una sociedad gestora de entidades de capital riesgo con el objetivo de promover inversiones a fin de trasladar al mercado el conocimiento de biomedicina generado en Organismos Públicos de Investigación (OPI) y universidades españolas. Colabora habitualmente con *La Voz de Galicia* y ha colaborado asimismo en diversas publicaciones, como informes de la Fundación Gaspar Casal (sobre el Sistema Español de Innovación), Criterios (Medicina y Sistemas de Salud) o el Informe sobre Ciencia y Tecnología en España de la Fundación Alternativas (Vacunas COVID-19 y Ecosistema de Innovación).

PATRICIA BARBER PÉREZ, doctora en Economía y profesora titular en el Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), es investigadora perteneciente al Equipo Economía de la Salud y Políticas Públicas de la ULPGC. Investiga, asimismo, en aplicaciones empíricas en las áreas de estilos de vida y salud, evaluación económica de nuevas tecnologías y equidad, entre otros temas de investigación de su interés. Posee cuatro sexenios de investigación reconocidos por la Comisión Nacional de Evaluación y tiene experiencia de trabajo internacional en varios países.

SALVADOR PEIRÓ MORENO es licenciado (1979) y doctor (1996) en Medicina por la Universidad de Valencia y especialista en medicina preventiva y salud pública. Actualmente forma parte del grupo de investigación en servicios de salud y farmacoepidemiología de FISABIO y es investigador colaborador del Centre de Recerca en Economia i Salut de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona. Durante la pandemia formó parte del grupo de expertos de la Generalitat Valenciana y el de la Organización Médica Colegial. Sus campos de investigación incluyen la investigación en resultados de salud, la efectividad y eficiencia de las organizaciones sanitarias y la farmacoepidemiología.

JAIME PINILLA DOMÍNGUEZ es ingeniero industrial y doctor en Economía por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). En la actualidad es profesor titular del Área de Economía Aplicada en la ULPGC. Sus campos de especialización son las aplicaciones de métodos cuantitativos: estadística y econometría. Es coordinador de Grupo de Investigación Economía de la Salud y Políticas Públicas de la ULPGC e investigador asociado del Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES) de la Universidad Pompeu Fabra, y del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Su actividad investigadora se enmarca en el área de la economía aplicada y economía de la salud, en donde ha publicado múltiples contribuciones científicas, teniendo acreditados tres tramos de productividad investigadora.

LAURA VALLEJO TORRES es doctora en Economía de la Salud por el University College de Londres y profesora titular en la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Su área de investigación es la economía de la salud, campo en el que se especializó tras completar el máster en la Universidad de York, y que continuó desarrollando, primero en diversas universidades británicas y, posteriormente, en España. Ha publicado más de cincuenta artículos en revistas científicas, entre otras, en *Health Economics*, *The European Journal of Health Economics*, *Value in Health* y *Pharmacoeconomics*. Ha participado en la elaboración de más de veinte informes de evaluación de tecnologías sanitarias elaborados para el Ministerio de Sanidad. Perteneció a la Junta Directiva y fue presidenta de la Asociación de Economía de la Salud.

IRENE ZAERA CUADRADO es licenciada en Administración y Dirección de Empresas (2004) y en Investigación y Técnicas de Mercado (2005) por la Universidad de Valencia. Asimismo, es diplomada en Dirección Internacional con una especialización en *Marketing* por la escuela de comercio Euromed Marseille. Desde 2007 forma parte del equipo de técnicos de investigación del Ivie. Sus campos de especialización son la economía de la educación, el capital humano, los estudios de impacto económico y la evaluación de actividades.

La pandemia de la covid-19 ha agudizado las limitaciones en la capacidad de respuesta del Sistema Nacional de Salud (SNS) y ha demostrado una elevada flexibilidad y capacidad de respuesta innovadora en situaciones excepcionales tanto del SNS como del sector biofarmacéutico. Los autores, economistas de la salud e investigadores, analizan el papel del conocimiento y su traslación práctica en dos ámbitos sectoriales, servicios de salud e industria biofarmacéutica, durante y después de la pandemia. Ofrecen una visión objetiva e independiente del papel clave y diferenciador que ha tenido la generación de conocimiento y rápida implementación de innovaciones en el sector salud. Los autores, académicos e investigadores, no rehúyen bajar a la arena política y presentar las recomendaciones imprescindibles para que este aprendizaje no se limite a una situación excepcional. Este libro ofrece una perspectiva original y necesaria que rellena un vacío en la amplia literatura sobre la covid-19.

Jaume Puig Junoy

Distinguished Professor

UPF Barcelona School of Management

Este libro, especialmente el último capítulo y las recomendaciones, nos ayuda a recordar lo ocurrido durante la pandemia de la covid-19 y a valorar el presente, confirmando que no siempre cualquier tiempo pasado fue mejor, y aprender sobre lo vivido, proporcionando herramientas para afrontar de mejor forma nuevos retos sanitarios y sociales, ya sean pandémicos o no. Aunque la pandemia nos pilló insuficientemente preparados, y además, según los autores, España solo jugó un papel secundario en los principales desarrollos científicos y tecnológicos, a lo largo de este tiempo se hicieron bien muchas cosas. El libro identifica cuáles fueron y el conocimiento científico que las hizo posible. Es la fuerza del conocimiento multidisciplinar (junto con el esfuerzo y entrega de muchos sectores sociales) lo que nos ha permitido salir razonablemente de esta pandemia. Por su rigor científico y estilo ameno, es probable que si empieza leyendo el último capítulo, acabe leyendo el libro completo.

Fernando Rodríguez Artalejo

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad Autónoma de Madrid

Se recomienda no examinar el último capítulo de este magistral libro con título que no engaña porque quien lo haga difícilmente podrá abandonarlo. Por muy avezado que sea un científico, muy experto un gestor o un decisor público, o muy distinguido un profesional, seguro que aprenderá con esta monografía, la recomendará y la conservará como referencia. La obra analiza las aportaciones del conocimiento básico (p. ej., descubrimientos de la biomedicina) aplicado (la producción de tratamientos y vacunas). Es accesible, asimismo, al público interesado, no ya por capítulos, sino también por epígrafes con vida propia. Los autores se expresan de manera muy precisa, combinan métodos cuantitativos y cualitativos facilitando asuntos complejos. La obra exhibe una combinación de conocimiento formal y experiencia de primera mano gestionando o asesorando la respuesta a la pandemia en estrecho contacto con diversas disciplinas sobre la que se construyen aportaciones inhabitualmente originales.

Vicente Ortún Rubio

Catedrático emérito contratado de Economía y Empresa
Universidad Pompeu Fabra



ISBN 978-84-19751-04-1



www.fbbva.es