

ditorios, nos indican la necesidad de realizar más estudios citogenéticos y moleculares que nos permitan definir mejor estas entidades. Otras alteraciones menos frecuentes en las LAL del adulto son las anomalías en el cromosoma 19 (19p13), asociadas a un fenotipo pre-B: la t(1;19)(q23;p13) y la t(17;19)(q21-22;p13). En esta zona del cromosoma 19 se halla el gen *E2A*, que codifica dos factores de transcripción, el E12 y el E47. Ambos son proteínas que se enlazan a la región de unión del ADN con la cadena ligera κ . Estas proteínas parecen esenciales para la linfopoyesis y regulación del desarrollo de las células de línea linfóide B¹⁸. En las LAL-T, se hallan translocaciones que involucran al receptor de células T en el cromosoma 14q11 (TCR- α y 8), el 7q32-36 (TCR- β) y el 7p15 (TCR- γ), y el reordenamiento del gen *TAL1*¹⁹, que es el más frecuente en las LAL-T pediátricas; en un 3% de los casos hay una translocación entre el gen *TAL1* en el cromosoma 1 al *loci* de la cadena $\alpha/8$ (t(1;14)(p33;q11)) o β (t(1;7)(p33;q35)). También es posible la translocación t(1;3)(p32;p21) que involucra a un segmento del cromosoma 3 que no se ha identificado. En el 25-30% de los casos de LAL pediátricas, existe una delección de 90-100 kb que da lugar a que los exones codificantes de *SIL* se fusionen con el primer exón del gen *centromérico SIL (SCL interrupting locus)* en el cromosoma 1p33. Otra anomalía a destacar es la t(8;14)(q24;q32), presente en el 5% de las LAL y que representa la fase leucémica del linfoma de Burkitt. Todas las LAL son de estirpe B y en el 85% de los casos se halla la t(8;14)(q24;q32), en un 5% de los casos se halla la t(2;8)(p12;q24) y en el 15% de los casos la t(8;22)(q24;q11). En todos los casos, existe el punto de rotura en la zona 8p24, donde se halla el protooncogén *c-myc*, que en la t(8;14) se transloca a la cadena pesada de las inmunoglobulinas (Ig) en el cromosoma 14, en la t(2;8) se transloca a la cadena γ y en la t(8;22) se transloca con la cadena λ , y queda el *c-myc* bajo la influencia de las secuencias reguladoras del gen de las Ig²⁰. Además de las descritas, existen muchas más translocaciones descritas en las LAL. Los resultados actuales demuestran que estas alteraciones cromosómicas son las que dan lugar a una disrupción de la hematopoyesis y al desarrollo de una clona leucémica. Se puede concluir que aunque existen pocos estudios realizados en las LAL, la detección a nivel molecular de un gen anómalo es signo de mal pronóstico tanto en el diagnóstico como después del tratamiento, por lo que es necesario que se realicen estudios moleculares en todos los casos de LAL para poder relacionar las anomalías cromosómicas con su comportamiento clínico. De esta manera, es posible que dentro de poco podamos tratar cada entidad de forma específica y realizar terapias adecuadas en cada caso. El disponer de técnicas moleculares permitirá el seguimiento de la enfermedad mínima residual de una forma más cómoda y exhaustiva y nos permitirá conocer más a fondo la biología de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91: 3.995-4.019.
- Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1.529-1.530.
- Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 1996; 87: 3.135-3.142.
- Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, Richards S, Hall E, Harrison G. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukemia on MRC trial UKALL XA. *Br J Haematol* 1997; 96: 601-610.

- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1.497-1.501.
- Propp S, Luzzi FA. Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1970; 36: 353-360.
- Secker-Walker LM, Craig JM. Prognostic implications of breakpoint and lineage heterogeneity in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: A review. *Leukemia* 1993; 7: 1.47-1.51.
- Tuszynski A, Druet S, Young BD, Lister TA, Rohatiner AZ, Amess JAL et al. Detection and significance of Bcr-abl mRNA transcripts and fusion proteins in Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1.504-1.508.
- Anguita E, Villegas A, González FA, Del Potro E, Martínez R, Álvarez A et al. Relación entre persistencia del gen BCR-ABL y recaída en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 481-484.
- Cross NCP, Hughes TP, Lin F, O'Shea P, Bungey J, Marks DI et al. Minimal residual disease after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: Correlations with acute graft-versus-host disease and relapse. *Br J Haematol* 1993; 84: 67-74.
- Preudhomme C, Henic N, Cazin B, Lai JL, Bertheas MF, Vanrumbeke M et al. Good correlation between RT-PCR analysis and relapse in Philadelphia (ph1)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leukemia* 1997; 11: 294-298.
- Radich J, Gehly G, Lee A, Avery R, Bryant E, Edmonds S et al. Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation. *Blood* 1997; 89: 2.602-2.609.
- Cross NCP, Feng L, Chase A, Bungey J, Hughes TP, Goldmann JM. Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1.929-1.936.
- Quesset B, Preudhomme C, Fenaux P. p16^{INK4a} gene and hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 11-24.
- Johansson B, Moorman AV, Secker-Walker LM. Derivative chromosomes of 11q23 translocations in hematologic malignancies. *European 11q23 workshop participants*. *Leukemia* 1998; 12: 828-833.
- Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, Heinze B, Schwartz S, Gassmann W et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 1998; 92: 1.898-1.909.
- Raimondi SC, Freestadt JL, Pui CH, Downing JR, Head DR, Kersey JH et al. Acute lymphoblastic leukemias with deletion of 11q23 or a novel inversion (11)(p13q23) lack MLL gene rearrangements and have favorable clinical features. *Blood* 1995; 86: 1.881-1.886.
- Devaraj PE, Foroni L, Janosy G, Hoffbrand AV, Seker-Walker LM. Expression of the E2A-PBX1 fusion transcripts in t(1;19)(q23;p13) and der(19)t(1;19) at diagnosis and in remission of acute lymphoblastic leukemia with different B lineage immunophenotypes. *Leukemia* 1995; 9: 821-825.
- Bash RO, Hall S, Timmons CF, Crist WM, Amylon M, Graham Smith R et al. Does activation of the TAL1 gene occur in a majority of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia? A pediatric oncologic group. *Blood* 1995; 86: 666-676.
- Thandla S, Aplan P. Molecular biology of acute lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24: 45-56.

La sanidad en España: la dificultad de todo para todos y gratis

Juan E. del Llano Señaris

Director del Máster de Administración y Dirección de Servicios Sanitarios. Instituto de Posgrado y Formación Continua ICAI-ICADE. Universidad Pontificia Comillas de Madrid (UPCO). Director de la Fundación Gaspar Casal. Madrid.

En esta reflexión se pretende explicar por qué en España la sanidad que tenemos requiere una serie de reformas que la hagan viable en el futuro. Si queremos seguir con prestaciones de calidad para todos, hay, sin duda, que reorientar

Correspondencia: Dr. J. E. del Llano Señaris.

Fundación Gaspar Casal.

General Díaz Porlier, 78, 8.º A, 28006 Madrid.

Correo electrónico: lgcasal@teleline.es

Manuscrito aceptado el 24-8-1998

Med Clin (Barc) 1999; 112: 496-498

esfuerzos, dando una mayor importancia a aspectos hasta ahora poco presentes y que redunden en un más adecuado balance entre las acciones destinadas a la prevención de enfermedades que incluye promoción de la salud y reducción de riesgos, frente a la asistencia sanitaria, obviamente, sin caer en el puritanismo ni en el mesianismo. La prevención tanto primaria como secundaria debería pasar a ser un objetivo en la agenda de la política sanitaria, junto a la medición de la efectividad de sus acciones y a la exigencia de calidad de sus prestaciones. Ya lo decía Archie Cochrane en su famoso eslogan: "todo tratamiento efectivo debe ser gratis"¹.

El impacto preciso de los múltiples determinantes de la salud (p. ej., niveles de renta, uso de tabaco y alcohol, niveles de contaminación ambiental y acústica, etc.) sobre la misma es difícil de cuantificar con precisión, como también lo es el efecto de las intervenciones sanitarias. La actuación social para promover la salud y prevenir la enfermedad incluye la atenuación de los estilos de vida no saludables y de las influencias nocivas de los factores sociales y medioambientales, como la prestación de servicios sanitarios eficientes².

La nueva salud pública se plantea un esfuerzo sistemático para identificar las necesidades de salud y organizar los servicios sanitarios globales con una base poblacional bien definida. Abarca el proceso de información preciso para caracterizar las enfermedades de la población, y la movilización de recursos para responder a ellas. Para ello, se requiere un conocimiento profundo de la proporción de riesgo atribuible a cada determinante de la salud, pues si seguimos con conceptos tan etéreos como «estilos de vida» o «medio ambiental» no avanzaremos. Así, podemos precisar que el uso del tabaco en España es responsable de más de 600.000 muertes en 15 años³. Sólo de esta forma y con acciones intersectoriales de salud efectivas, como el uso del cinturón de seguridad u otras, que, sin duda, requerirán de voluntad política y de recursos económicos, se conseguirá progresar en el adecuado balance antes mencionado.

Por ejemplo, disminuir un 15% las tasas de mortalidad por infarto de miocardio en los próximos 10 años o reducir un 30% la prevalencia de caries dental en los menores de 7 años en 5 años requiere la movilización de recursos en relación con dichos objetivos de salud. Para ello, dichos objetivos deberán encontrarse explícitos en los planes de salud para a continuación traducirse en planes de servicios de salud, medibles e inevitables, por parte de los prestadores de dichos servicios.

Es una excelente inversión social gastar dinero en servicios de atención primaria u hospitalaria, intervenciones de salud pública y medicamentos u otras tecnologías que aportan soluciones a los problemas de salud, y es un derroche absurdo gastar en lo que no es efectivo. Sirva esto de preámbulo a todos, todo y gratis.

Comencemos con el todo. La sanidad, las pensiones y la educación son valores con un fuerte arraigo social, por lo que los niveles de equidad horizontal, entendida como igual utilización a igual necesidad, conseguidos en nuestro sistema sanitario se nos antojan irrenunciables. La progresividad impositiva en la financiación de los servicios sanitarios públicos ayuda a que podamos seguir dando servicios a todos, si bien racionados en forma de lista de espera. Otra cosa es si estamos acercando los niveles de desigualdad en el uso de servicios y en los indicadores de salud, teniendo en consideración la extracción socioeconómica de los ciudadanos. La evidencia empírica en España demuestra que existe un gradiente en el que el nivel de salud y bienestar de nuestra población es mayor en las clases sociales con más recursos frente a las que tienen menos⁴.

Sigamos con el todo. La eficiencia social pasa por producir al menor coste social aquellos bienes y servicios que más valora la sociedad⁵. El racionamiento implícito y explícito de los servicios no debe quedar exclusivamente en el ámbito de decisión del médico. Es sobre todo una cuestión de ética, además de la formalización de procesos que valoren coste e impacto en salud de las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Por tanto, estamos ante la necesidad de establecer prioridades y esto conlleva difíciles elecciones y dilemas sociales. En España, existen avances tímidos en la definición de lo que entendemos por todo, como es la ordenación catalogada de las prestaciones incluidas en nuestro sistema sanitario. El todo será posible si contamos con una buena salud financiera, si bien no parece que sea éste el caso⁶. Ahondemos ahora en las razones de la voracidad del sistema sanitario en cuanto al gasto sanitario y su crecimiento.

La separación entre factores de oferta y demanda no siempre está clara en un mercado imperfecto como el sanitario, donde la demanda está, en gran parte, inducida por la oferta: es el médico habitualmente quien determina la demanda que los pacientes harán de los servicios sanitarios. Se establece una relación de agencia, en la que existen incentivos —derivados tanto de la información imperfecta como del prestigio, las fuerzas corporativas, etc.— para elevar el gasto; a lo que se une la aparición de nuevas tecnologías que generan una demanda de uso, apropiado o no, pero siempre creciente.

La innovación tecnológica y la limitación de recursos son por tanto, un tema crítico. La limitación significa elegir entre diversas alternativas y hacer un uso eficiente y adecuado de la elegida. La evaluación desde una perspectiva socioeconómica —minimización de costes, coste-beneficio, coste-efectividad y coste-utilidad— es de gran ayuda⁷. Pero lo es también desde una perspectiva individual, médico-paciente, la valoración de la efectividad de las tecnologías preventivas, diagnósticas y terapéuticas; y es aquí donde toma nombre una forma de ejercer la práctica clínica con un atractivo nombre: la medicina basada en la evidencia⁸. Propugna un modelo para la toma de decisiones donde confluyan la experiencia del clínico, las preferencias del paciente y la evidencia procedente de la mejor investigación clínica.

Un mercado como el sanitario que acumula fallos de todo tipo como la oferta de servicios médicos oligopolística, una fuerte tendencia al exceso de equipamiento incluyendo tecnologías no evaluadas en profundidad, incentivos a la sobremedicación como consecuencia de situaciones de monopolio farmacéutico y de carencias organizativas, junto a la ya mencionada falta de información por parte de los pacientes que propicia inducciones de demanda por el prestador del servicio, configura el «negocio» de la sanidad como algo peculiar. La introducción de la competencia en la prestación de servicios sanitarios cuenta con obstáculos bien conocidos: escasa capacidad de discriminar la oferta por parte del paciente, la escasa o nula sensibilidad al precio por parte de las organizaciones que operan en el sistema, la difícil entrada de nuevos participantes, la difícil salida por parte de los que actúan por debajo de requerimientos mínimos, el poder excesivo del que compra y presta servicios, etc. Las principales desventajas de la intervención del Estado son: la escasa eficiencia y la falta de orientación al cliente. Sus ventajas, nada despreciables, son la equidad y la cobertura universal. El reto está en hacer compatibles ventajas con la mejora de las desventajas.

La elección de instrumentos y diseños de gestión es compleja porque mercado y Estado tienen ventajas y desventajas propias que deben ser equilibradas teniendo en consi-

deración los criterios de eficiencia asignativa, equidad o acceso y ventaja organizativa⁹.

Seguir manteniendo el todo requiere mejorar la eficiencia en la gestión. La práctica de la gestión pública (mayoritaria en la sanidad española) presenta una serie de restricciones, como son las consecuencias de los procesos electorales (preponderancia del corto plazo), la gestión presupuestaria en capítulos estancos, la obsesión por el procedimiento, los controles administrativos y de la intervención del Estado, la estabilidad y la escasa movilidad en el empleo, la discreción y el secreto, y la aversión a la iniciativa, que tomadas en su conjunto definen la cultura prevalente del «no es posible» y/o el «a mí no me toca», que nos ayudan a entender cómo la mera transposición de técnicas de gestión privada a las tareas de la administración pública, con frecuencia, no funciona. Las cautelas anteriormente enunciadas son lógicas y hasta fáciles de comprender en el marco de la diligencia y la observancia en el manejo de fondos públicos, pero resultan anacrónicas en un sector tan dinámico como el sanitario y que genera riqueza además de gasto.

Casi nadie antepone las desventajas (sobredemanda y sobrebutilización de prestaciones derivadas de la gratuidad e ineficiencias en la gestión de recursos, además de falta de orientación al cliente) de la financiación básicamente pública de la sanidad a sus bondades (equidad y cobertura universal). Lo que sí se discute es el papel que la competencia y ciertas reglas de juego del mercado pueden tener en la producción, compra y pago de los servicios sanitarios públicos. Finalmente, ¿es posible que el todo para todos siga siendo gratis en el momento de su uso? La presión al alza de los costes sanitarios es enorme debido, fundamentalmente, a razones demográficas y tecnológicas, por lo que la pregunta es cómo racionalizar los recursos destinados a la asistencia sanitaria. Hasta el momento ha consistido en mecanismos azarosos y erráticos como listas de espera y barreras burocráticas poco amables. Ello ha comportado que la escasez sea compartida equitativamente. Sin embargo, las personas con capacidad adquisitiva se saltan las colas adquiriendo pólizas privadas y las que tienen familiares y amigos trabajando en el sector se cuelan. Ambas situaciones no parecen una forma eficiente de equidad.

La situación difícilmente cambiará si los ciudadanos votantes siguen pensando que los recursos sanitarios son un bien gratis y disponible en cantidad ilimitada. Si, además, esta creencia sigue siendo alentada por los políticos, nada cambiará a mejor. En las reformas de sistemas tan dispares como el de los EE.UU. y el británico se intentan conjugar dosis diferentes de empresa y de participación del Estado. Lo importante es medir los progresos, conocer en qué se avanza y poder desear lo que no funciona. Es sustancial conocer las reformas en curso en diferentes países¹⁰, para poder ponderar con precisión el control del gasto debido a presiones financieras periódicas, con aumentos en productividad y eficiencia, frente a imperativos morales muy arraigados en favor de mantener el acceso universal a la asistencia sanitaria y de mantener la equidad con que se distribuyen los servicios entre las clases sociales. Las reformas iniciadas se caracterizan por incidir en medidas sobre la oferta: asignación de recursos con techos de gasto (p. ej., crecimiento del PIB) o introducir proveedores de mercado (asignación de presupuestos a proveedores de atención primaria u hospitales y puesta en marcha de sistemas de pago vinculados a rendimiento) con otras medidas que inciden sobre la demanda de servicios sanitarios, a nivel agregado, del tipo de introdu-

cir estrategias de promoción de la salud y de prevención de la enfermedad, y a nivel individual, del tipo de trasladar costes al paciente o limitar el paquete asistencial financiado públicamente. Sin duda, muchos son los retos y los desafíos a los que nos enfrentaremos en los años venideros.

Acabamos donde empezamos. En los últimos 20 años, la medicina ha evolucionado de una forma tan dramática, que su reorientación hacia la prevención es esencial. Los dilemas éticos procedentes de las profundas variaciones geográficas en la práctica clínica, la diferente accesibilidad a los servicios dependiendo de factores sociales, la aplicación de nuevas tecnologías más allá de la efectividad demostrada, el escaso impacto terapéutico sobre las patologías crónicas relacionadas con estilos de vida no saludables, la eutanasia activa y pasiva, la manipulación genética, etc., tienen, forzosamente, que conciliarse con los dilemas económicos procedentes de la constatación de que los retornos no crecen (aumento de la esperanza de vida ajustada por calidad de vida o libre de incapacidad) al mismo ritmo que el incesante incremento de recursos asignados al sistema sanitario, preguntándonos si esta situación crea un valor proporcionado a lo que cuesta. Los estilos de vida no saludables deben ser abordados como algo necesario pero insuficiente, pues la buena salud no es sólo una cuestión de estilo de vida. Los cambios en el medio ambiente social (pobreza, desempleo, injusticia, soledad, exclusión, etc.) son posibles y deseables. Atenuar el sufrimiento humano merece siempre la pena. Un respeto por los aspectos ecológicos es esencial para que las generaciones venideras puedan disfrutar de una naturaleza compatible con la vida y con el desarrollo de las sociedades en plenitud y democracia¹¹.

Agradecimiento

A Vicente Ortún Rubio por sus estimulantes comentarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random selections on health services. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
- Ortún Rubio V, Del Llano Señaris JE. Estado y mercado en sanidad. En: Del Llano Señaris JE, Ortún Rubio V, Martín Moreno JM, Millán Núñez-Cortés J, Gené Badía J, editores. Gestión sanitaria: innovaciones y desafíos. Barcelona: Masson, 1998.
- González Enriquez J, Rodríguez Atrajejo F, Martín Moreno J, Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 15-18.
- Comisión Científica de estudios de las desigualdades sociales en salud en España. En: Navarro V, Benach J, directores. Desigualdades sociales en salud en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- López Casanovas G, Ortún Rubio V. Economía y salud: fundamentos y políticas. Madrid: Ediciones Encuentro, 1998.
- Cabases Hilda JM. La financiación de la sanidad en España. En: Catalá Villanueva F, De Manuel Kenoy E, editores. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública y Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria, 1998.
- Del Llano Señaris JE. Algunas reflexiones sobre la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. *Flamacoecología* 1995; 3: 37-40.
- Go Freixa J. Bienvenidos a la medicina basada en la evidencia. En: La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. JAMA (ed. esp.) 1997; 5: 1-14.
- González Páramo JM. Cambios organizativos al servicio de la gestión pública. IV Seminario EASP/MSD: La gestión del cambio en los servicios sanitarios. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 6 y 7 de noviembre de 1997.
- Saltman R, Figueroes J. Reformas sanitarias en Europa. Organización Mundial de la Salud y Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Evans RG, Barer ML, Marmor TR, editors. Why are some people healthy and others not? The determinants of health of populations. Nueva York: Aldine de Gruyter, 1994.