





# DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE  
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO NUMERARIO,  
CELEBRADA POR LA

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 12 de diciembre de 2019

### Discurso de ingreso

del

Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Sánchez-Solís de Querol

### **‘La Pediatría inminente’**

### Discurso de contestación

por el

Ilmo. Sr Dr. D. xxxxx

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

*Edita:*



*Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

*Realización y producción:*

Juana Alegría

*Depósito Legal:*

MU-~~xxxx~~-2019

# Índice:

- La Pediatría inminente ..... x
- Discurso de contestación ..... xx



Discurso de ingreso  
**‘La Pediatría inminente’**

por el

Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Sánchez-Solís  
de Querol



*Excma. Sra. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos,  
Señoras y Señores.*

Tengo hoy el honor de pronunciar este discurso para mi incorporación como Académico a esta bicentenaria institución y quiero iniciar el mismo, expresando, antes que nada, mi profundo agradecimiento a los Ilustrísimos Académicos que creyeron que yo podría representar a la Pediatría en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia: los Ilustrísimos Dra. Trinidad Herrero, Presidente de esta Real Academia, Dr. Tomás Vicente, Dr. Guzmán Ortuño, Dr. Francisco Toledo y Dr. Eduardo Osuna; y no sólo por hacerlo, que ya sería motivo para este agradecimiento; sino, sobre todo, por el cariño y consideración con que me abrumaron para que llegara este día y, claro está, a todos los demás Ilustrísimos Académicos, ya compañeros, que votaron favorablemente mi candidatura. Muchas gracias.

Digo en representación de la Pediatría, pues esa fue la convocatoria publicada y, por supuesto, estaría fuera de lugar que mis palabras versaran sobre otra cosa que no fuera el niño porque mi vida profesional ha sido, durante ya más de 35 años, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la infancia. Debo confesar que he dudado respecto al tema sobre el que disertar, especialmente entre dos categorías: aquellos temas que han sido motivo de mi dedicación profesional más directa, y no lo negaré, en los que me siento más cómodo porque he

tenido la ocasión de ahondar en ellos a través de la investigación, me refiero, claro, a las enfermedades respiratorias infantiles; y, por otro lado, como ya he dicho, estoy dirigiéndome a todos ustedes, porque soy Pediatra y a esta especialidad médica represento hoy. Era pues una magnífica oportunidad para reflexionar acerca del conocimiento actual de la biología de la infancia y de su magnífica y asombrosa adaptación desde el protector abrazo del útero hasta la vida autónoma del adulto y acerca de qué papel representamos los pediatras en todo este proceso. ¿Me acompañan durante los próximos minutos a esta exploración?.

Parece oportuno empezar por unas breves pinceladas de lo que hoy es la Pediatría enmarcándola en lo que proponen los derechos universales del niño referente a la sanidad; así la **Convención sobre los Derechos del Niño**<sup>1</sup> en su artículo 24 dice:

*“Los Estados Partes reconocen el derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de salud y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud. Los Estados Partes se esforzarán por asegurar que ningún niño sea privado de su derecho al disfrute de esos servicios sanitarios”.*

La **Carta Europea de los Derechos del Niño** de 21 de septiembre de 1992<sup>2</sup> en su artículo 21 propone que:

*“Todo niño tiene derecho a la salud”.*

Finalmente, la **Carta Europea de los Derechos del Niño Hospitalizado** (resoluciónn de 13 de mayo de 1986)<sup>3</sup> expresa que el niño tiene:

*“Derecho a recibir, durante su permanencia en el hospital, los cuidados prodigados por un personal cualificado, que conozca perfectamente las necesidades de cada grupo de edad tanto en el plano físico como en el afectivo”.*

En resumen, derecho a la salud, con el más alto nivel posible y con

cuidados prodigados por un personal cualificado. Nuestro país se ha dotado de un sistema de formación de profesionales de la salud que ha demostrado una eficacia extraordinaria y, en el caso de la Pediatría faculta para la atención al niño de acuerdo con la definición que la Orden Ministerial SCO/3148/2006, de 20 de septiembre<sup>4</sup>, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Pediatría y sus Áreas Específicas:

*Pediatría es la medicina integral del periodo evolutivo de la existencia humana desde la concepción hasta el fin de la adolescencia, época cuya singularidad reside en el fenómeno del crecimiento, maduración y desarrollo biológico, fisiológico y social que, en cada momento, se liga a la íntima interdependencia entre el patrimonio heredado y el medio ambiente en el que el niño y el adolescente se desenvuelven.*

La Pediatría nace a finales del siglo XVIII y comienzos del XIX independizándose de la Medicina Interna porque la mortalidad infantil era socialmente inasumible; en esas fechas, no había conocimiento específico de las características anatómicas, fisiológicas, etiológicas, fisiopatológicas, etc. de la infancia. Piénsese, por ejemplo, que seis de los catorce hijos del que entonces era el Rey, Carlos IV, murieron antes de cumplir los 4 años ¿qué tasas de mortalidad habría, entonces, en capas sociales no tan privilegiadas como los monarcas? se cree que más del 80% de los niños asilados en los hospicios morían antes de los 14 años y, por eso, allí, en los orfanatos, es donde nace nuestra especialidad. El primero de los hospitales pediátricos, el Hospital des Enfants Malades de París, nace en un monasterio remodelado por madame Necker que era el Hospice de Charité y sigue funcionando hoy en día.

En España y algunos otros países del sur de Europa, la Pediatría se ha configurado para la atención total del niño, tanto en atención primaria como en la atención especializada. Ese modelo está, cada cierto tiempo, en riesgo y sin embargo se ha mostrado extraordinariamente eficaz en la mejora de la salud infantil. Baste la siguiente reflexión:

la tasa de mortalidad infantil (número de fallecidos antes del año de edad por cada 1.000 recién nacidos vivos) se considera no sólo una medida de salud, sino también una medida de desarrollo social. Pues bien, el Reino Unido tiene una tasa de mortalidad infantil, en 2017, de 4.3 ‰ mientras en España fue el 3.3 ‰; España no tiene una cifra cercana al 4.3 ‰ desde 2007<sup>5</sup>. Las diferencias, es obvio, que no pueden atribuirse a que el PIB español es mejor que el británico; así pues, ¿el sistema de atención pediátrica desde atención primaria, que no existe en el Reino Unido, puede explicar estas diferencias?

El aumento del cuerpo de doctrina de nuestra especialidad ha llevado a otra realidad no contemplada en la legislación española, me refiero a las especialidades pediátricas. Los conocimientos científicos acumulados en estos 2 siglos comprenderán que han sido enormes y hoy son ya inabarcables ¿es posible que cada pediatra tenga formación suficiente para prodigar, simultáneamente, la atención con el máximo nivel, pongamos, a un recién nacido de 500 gramos, a un postoperatorio cardíaco o neuroquirúrgico, o para realizar una hemodiálisis, o hacer una endoscopia respiratoria o digestiva, o tratar un coma, o a un paciente epiléptico,...? resulta obvio que no. Podría argumentarse que estas actuaciones especiales o la asistencia a enfermedades crónicas, podrían realizarlas los especialistas correspondientes (Cardiólogos, Neurólogos, etc.), pero en este caso, hay que decidir que el sistema de salud lo proponga así y lo desarrolle asumiendo que se hace de forma diferente a como se ha ido haciendo a lo largo de los últimos 35-40 años y de manera diferente al resto de Europa y EEUU. Aún tomando esta decisión, la Neonatología, por ejemplo, no tiene su equivalente a la edad adulta.

Junto a esta necesidad de conocimiento, el desarrollo tecnológico ha ido incrementando el número de habilidades necesarias para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento. De este desarrollo no puede esperarse otra cosa sino que se incremente en los próximos años, por lo que hay que estar atentos a que probablemente vamos a necesitar expertos en el manejo de esta tecnología, que cada día será más compleja. Las endoscopias respiratorias y digestivas, la hemofiltración y

hemodiafiltración, la oxigenación con membrana estracorpórea, la ventilación mecánica no invasiva, nuevas modalidades de ventilación mecánica invasiva, técnicas de función pulmonar en pacientes no colaboradores, el enorme desarrollo de la ecografía en todos sus campos, pero especialmente asentada, por ejemplo, en cardiología, etc., no son más que ejemplos de la complejidad que la Pediatría tiene en hospitales del máximo nivel. Una vez más podría argumentarse que hay especialistas que conocen esas técnicas. En cualquier caso, alguien, un médico cualquiera que sea su especialidad, debe hacerlo; ¿por qué no un pediatra que conoce al niño y se ha formado en sus enfermedades?

El futuro de nuestra especialidad, como el de tantas otras, será una mezcla de los avances científicos y tecnológicos y lo que los sistemas de salud determinen; porque la incorporación de procedimientos y de tecnología al sistema de salud tiene el obstáculo presupuestario.

Hoy es muy complicada la adquisición del conocimiento científico y en lo que a la Pediatría se refiere está muy disperso, probablemente más disperso que en otras especialidades médicas; en tratados de pediatría, en tratados de subespecialidades pediátricas, en revistas pediátricas, en revistas de medicina interna e incluso en revistas de especialidades médicas y, además, la información es, hoy, abrumadoramente abundante. Vivimos la amenaza de las llamadas medicinas alternativas y de las pseudociencias, que han tomado como especiales víctimas a los niños aprovechando limitaciones terapéuticas indudables de la medicina científica, pero también simplemente mintiendo como ocurre con la corriente antivacunas que ya costó la vida, recientemente, a un niño por difteria, enfermedad erradicada de España antes de que yo comenzara a estudiar Medicina y que también ha hecho rebrotar el sarampión en toda Europa este último año a cifras no vistas en los últimos 20 o 25 años. También hay una creciente presión de la industria farmacéutica, que –seamos justos– a la par que financia investigación que nadie más haría por sus prohibitivos precios; a la par, digo, su interés prioritario es el económico y hemos asistido en los últimos años al desarrollo de medicamentos “me too”; a la aprobación de fármacos con resultados en eficacia estadísticamente significativos, pero poco

relevantes desde el punto de vista clínico; a sesgos de publicación y, finalmente, a precios verdaderamente desorbitados que pueden poner en grave riesgo el sistema sanitario. Estas amenazas que me parecen muy importantes, creo que no tienen otra forma de soslayarse más que con una sólida formación en el método científico y en metodología de la investigación de todo médico, porque es la única forma de poder realizar una lectura crítica de la literatura médica y discriminar lo relevante de lo accesorio ante la ingente cantidad de información que ya resulta inabarcable.

Esta Pediatría —la de la atención primaria y la de los hospitales— seguiremos haciéndola con el desarrollo lógico e inherente a la profesión médica, espero y deseo, que en términos de medicina pública semejantes a los actuales; pero quiero referirme de forma algo más extensa a algunos aspectos de la medicina científica y no únicamente pediátrica que me parece que va a ser, ya está siéndolo, una verdadera revolución en la asistencia.

Fijémonos en que la disminución de las tasas de mortalidad, cualquiera que sea la edad pediátrica a la que se analice, ha desplazado a las infecciones, las causas nutricionales e incluso la mortalidad relacionada con el parto, para que surjan entonces las enfermedades genéticas y malformativas, el cáncer infantil, los accidentes y, desde luego, todo lo relacionado con la prematuridad como las actuales causas de mortalidad. Así pues, el foco de la atención pediátrica se está centrando en cómo abordar esta nueva realidad y estamos asistiendo a novedades que me parecen apasionantes.

Se refiere que preguntaron a Napoleón ¿cuándo debe comenzarse la educación de un niño? y contestó: *“cien años antes de que nazca”*. La herencia no determinista, pero sí determinante de la condición humana, tan poderosa que es la explicación de la evolución de las especies. Toda la vida que existe y ha existido sobre la tierra, es consecuencia de una asombrosa mezcla entre la extraordinaria estabilidad los mecanismos hereditarios y, a la vez, de los ocasionales errores de esos mecanismos. Para Lamarck<sup>6</sup> que propuso la primera teoría de la evolución, en la primera década del siglo XIX, el medio ambiente induce

modificaciones adaptativas en el ser vivo que serán heredadas por su descendencia. Hoy sabemos que esta teoría no es compatible con los mecanismos exquisitamente regulados de la duplicación del ADN. Su propuesta implicaría que un cambio en el fenotipo inducido por el medio ambiente deberá, entonces, producir una “reescritura” en la secuencia de ADN, cambio específico que, además, debe corresponderse exactamente con el cambio del fenotipo, con el fin de que se herede a la descendencia en la próxima generación. Claro que Lamarck no conoció todo este proceso molecular de la herencia.

La *Teoría de la Selección de Darwin*<sup>7</sup> propone un mecanismo diferente; primero es la mutación del ADN del ser vivo y, si ese cambio le reporta beneficios en términos de supervivencia, la modificación persistirá en la descendencia porque tendrá ventaja reproductiva respecto de los no mutados; es, pues, la selección natural la que perpetua las mutaciones que aportan ventajas. Me pregunto que dado que el mecanismo de replicación del ADN es tan preciso ¿cómo es posible que las mutaciones se conviertan en el mecanismo evolutivo? la respuesta es que se producen con una frecuencia muy notable, se ha descrito que en el cromosoma Y cada generación acumula 1 mutación por cada 30 millones de bases<sup>8</sup> y recordemos que el genoma humano tiene unos 3.000 millones de bases, si esta tasa de mutaciones del cromosoma Y es igual en todo el genoma, cada generación acumula unas 100 mutaciones. Obviamente solo una pequeña parte de ellas tendrá carácter patológico y probablemente aún menos otorgará una ventaja reproductiva. Visto así, pues, las llamadas enfermedades raras –el término minoritarias me parece mejor– si son consideradas en su conjunto, no son tan raras.

Es evidente que la Pediatría es la especialidad médica que más relación tiene con dichas enfermedades pues, en su mayoría, tienen un origen genético y salvo unas pocas excepciones las manifestaciones clínicas comienzan en la infancia... e incluso intraútero. En estrecha colaboración con Obstetricia, la inminente especialidad médica de Genética Clínica y otras muchas especialidades médicas, la Pediatría actual tiene que asistir a un numeroso grupo de estas enfermedades con

las más variadas manifestaciones, y el conocimiento íntimo de los mecanismos moleculares implicados, se hace necesario porque estamos en una verdadera explosión de dianas terapéuticas nuevas, diseñadas específicamente para modificar el gen anómalo, para reponer un enzima deficitario, para genera la expresión de un gen, para modular la actividad de una proteína mutada, etc.

Se conoce, todo ello, como terapia personalizada o terapia de precisión porque su objetivo es la reposición de la correcta funcionalidad del gen afecto o su producto, pero no otros y personalizada porque no es útil para la generalidad de la población enferma.

El fundamento de la terapia génica es la reparación del gen mutado que es origen de la enfermedad, pretendemos reparar la cadena alterada del ADN. La terapia génica hoy, se atisba como una posibilidad más real desde que se describió el mecanismo de edición génica que se conoce como Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas (CRISPR). Este sistema fue descrito por el Profesor ilicitano Francisco Martínez Mojica<sup>10, 11, 12, 13</sup>, reciente Doctor *honoris causa* de nuestra Universidad de Murcia, como un mecanismo de defensa bacteriano frente a los virus bacteriófagos DNA. Las Dras. Doudna y Charpentier, en 2012, describen el mecanismo completo de este sistema<sup>14, 15</sup> y cómo utilizarlo para editar el ADN de cualquier célula. Hoy es posible seleccionar y cortar la cadena de ADN en un punto preciso del mismo, punto que puede elegirse. Obviamente, este procedimiento nos permite intuir innumerables usos clínicos, pero atisba la posibilidad real de la terapia génica cambiando el genoma mutado de la persona enferma porque permitirá “retirar” de forma muy precisa el gen mutado. De hecho, solo 2 años después, en 2014, un grupo de investigadores del Massachusetts Institute of Technology publicó la corrección, en ratones ya adultos, de un modelo de Torisinemia tipo I gracias a este procedimiento simplemente mediante la inyección intravenosa del tratamiento<sup>16</sup>.

Pero una vez editado y retirado el gen mutado, debe repararse el ADN con el gen sano y, en la actualidad, el mejor método del que se dispone para introducir este gen reparado es un virus, esencialmen-

te los llamados virus asociados a adenovirus. Estoy seguro de que el futuro nos va a traer la posibilidad de utilizar mejor los mecanismos naturales de reparación del ADN monocatenario, mecanismos cuya descripción mereció el premio Nobel de Química de 2015 para Thomas Lindahl, Aziz Sancar y Paul Modrich. De hecho, en octubre de 2019, mientras estaba redactando estas líneas, se ha publicado en Nature un procedimiento que los autores llaman *prime editing* (edición de calidad) en el que asocian la edición de Cas9 a la reescritura del ADN mediante una retrotranscriptasa; los propios autores afirman que “*Prime-editing amplía sustancialmente el alcance y las capacidades de la edición del genoma, y en principio podría corregir aproximadamente el 89% de las variantes genéticas humanas patógenas conocidas*”<sup>17</sup>. ¡Nada menos!

La terapia génica ha demostrado tener riesgos muy importantes por lo que es imprescindible una gran cautela, esencialmente con los virus vectores del gen ya corregido. En 1999, Jessie Gelsinger murió a los 18 años como consecuencia de una reacción inmune o a una infección generalizada por el adenovirus vector de su terapia génica con la que se trataba de reparar su déficit de Ornitín transcarbamilasa<sup>18, 19</sup>. La experiencia de la terapia génica de las inmunodeficiencias combinada grave también presentó graves problemas porque 4 de los 9 pacientes tratados desarrollaron leucemia de células T entre 2 y 5 años después del tratamiento como consecuencia de la activación accidental de un oncogen<sup>20</sup>.

A pesar de esta negativa historia, la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana aprobó en 2017 el primer fármaco de terapia génica para el tratamiento de una muy rara degeneración retiniana causante de ceguera cuyos resultados están siendo muy controvertidos<sup>21</sup>. En noviembre de 2017 un grupo de investigadores de la Ohio State University han publicado la corrección, mediante terapia génica, de la Atrofia Espinal Infantil tipo I<sup>22</sup>, enfermedad en la que existe una degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula, que es mortal en los primeros 2 años de vida y, no tan rara, pues afecta a 1/10.000 RNV. La FDA ha aprobado este mismo año este tratamien-

to al, nada despreciable, precio de 2.125.000 \$ por una única dosis<sup>23</sup>. Los próximos años, probablemente, nos van a aportar un buen número de terapias génicas.

Si no puede repararse la cadena de ADN, ¿sería posible administrar la proteína sana que sustituya a la que sintetiza el ADN mutado y que es ineficaz? se describió a finales de la década de 1980 que las hidrolasas lisosomales incorporan un resto manosa-6-P para el que hay un receptor específico en la membrana de los lisosomas mediante el cual estas proteínas se transportan al interior de esa organela<sup>24</sup>. El descubrimiento resultó crucial para desarrollar una nueva diana terapéutica, la Reposición Enzimática. La inyección del enzima deficitario obtenido mediante tecnología recombinante combinado con el resto manosa-6-P, se ha demostrado que se incorpora al interior del lisosoma de los macrófagos del enfermo ejerciendo allí su función y esta incorporación modifica el curso de la enfermedad<sup>25</sup>; disponemos de esta restauración enzimática para tres Lipoidosis: la Enfermedad de Gaucher, la Enfermedad de Hurler y la Enfermedad de Fabry, y otras 3 Mucopolisacaridosis: Enfermedad de Hurler, la Enfermedad de Hunter y la Enfermedad de Morquio A. Sin duda la enfermedad de Gaucher tipo I es la que más se ha beneficiado de esta estrategia terapéutica porque no tiene afectación neurológica que es la limitación más importante.

La investigación en la reparación molecular de la Fibrosis Quística está siendo muy intensa y con resultados muy esperanzadores. La nueva estrategia diseñada, en este caso, tras el íntimo conocimiento de su alteración molecular ha sido obtener de la proteína mutada el máximo de sus posibilidades funcionales. Hoy ya unos 20 pacientes de nuestra región están siendo tratados con fármacos que, sin modificar el ADN ni reponer el enzima, consigue un significativo aumento de la función de la proteína anómala revirtiendo los efectos patológicos del defecto<sup>26</sup>. Actualmente es aún sólo para un reducido número de mutaciones, pero muy pronto, dispondremos de un tratamiento, para un número muy superior de enfermos<sup>27</sup>, de hecho, en octubre pasado, la FDA ya ha aprobado un fármaco que tendremos en Europa en un

breve plazo y que, estoy seguro, va a representar un drástico cambio en el pronóstico de esta grave enfermedad.

No quiero olvidar, por último, el gran desarrollo de fármacos para tratamiento de diversas formas de cáncer que han venido en llamarse “*terapia dirigida*” y que también forma parte del concepto –algo más amplio– de la “*terapia personalizada o terapia de precisión*”. La estrategia de este tipo de terapia exige el conocimiento preciso de los procesos enzimáticos que caracterizan la enfermedad. Su diana terapéutica es un proceso metabólico que sea, idealmente, exclusivo de la célula cancerosa. El descubrimiento de mutaciones específicas de diversos genes que favorecen el desarrollo del cáncer ha sido las dianas terapéuticas elegidas. El primero de estos tratamientos fue un inhibidor de una enzima de la familia de las *proteín-quinasas* que juegan un papel central en la regulación de la diferenciación, supervivencia, proliferación y migración celular, y que son las enzimas más frecuentemente mutadas y sobreexpresadas en los tumores<sup>28</sup>. Hoy más de 40 de estas moléculas *antiquinasas* está disponibles para el tratamiento de una gran variedad de *malignopatías*<sup>29</sup> y, en la actualidad, más de 20 dianas genéticas diferentes, además de las *proteín-kinasa* disponen de tratamiento específico<sup>28</sup>.

Por otra parte, en los últimos años hemos ido aprendiendo que la expresión genética no es un todo o nada; de hecho, la imagen que más se acerca a lo real es la de un *potenciómetro* que nos permite incrementar la intensidad de luz en una lámpara o la intensidad del sonido en un *amplificador* y, en caso del ADN, la expresión de sus genes. El conocimiento de este mecanismo que estudia la *Epigenética* se ha desarrollado extraordinariamente en los últimos años y lo va a hacer aún más durante los próximos. La *metilación* en lugares precisos del ADN y la actividad de unas proteínas llamadas *histonas* determinan qué genes se expresan y cuánto se expresan, así es posible entender por qué una de nuestras neuronas, pongamos por caso, tiene una función y estructura tan diferente a una de nuestras células musculares, aunque ambas tengan exactamente el mismo ADN. Cada una de ellas expresa los genes que precisa para su función y el resto no. Además,

este mecanismo explica la capacidad de determinadas moléculas de inducir en el ADN la expresión de genes; las hormonas sexuales, por ejemplo, que desarrollan la pubertad en el momento adecuado; y, por cierto, la expresión puede ser dosis-dependiente, es decir, a una mayor dosis del factor que determine la expresión genética puede corresponder una mayor expresión.

La trascendencia, para el pediatra, del conocimiento de estos procesos es extraordinariamente importante. Les explico por qué. El Dr. Barker en la Universidad de Southampton publica en 1986 que la mortalidad infantil durante 1921-1925 se relacionaba extraordinariamente bien con la mortalidad por cardiopatía isquémica entre 1968 y 1978, es decir, unos 40-50 años después, en todas las edades, en ambos sexos y cualquiera que sea el área geográfica estudiada<sup>30</sup>. Esto representaba una aparente contradicción pues la tasa de mortalidad infantil es tanto mayor cuanto mayor es la pobreza, pero la cardiopatía isquémica, en aquellos años, estaba aumentando relacionada con el aumento de prosperidad. Estudios semejantes se han publicado en Noruega<sup>31</sup>, Finlandia<sup>31</sup>, USA<sup>31</sup> y España<sup>32</sup>. Su hipótesis que llamó con el sugerente nombre de *Hipótesis del fenotipo ahorrador*, fué que fetos expuestos a situaciones desfavorables modificaban sus órganos y orientan su metabolismo hacia la supervivencia inmediata. Esta teoría se denominó posteriormente “*programación nutricional precoz*” y, más recientemente, “*programación del desarrollo*” y, en la actualidad, propone que factores ambientales, esencialmente la alimentación, durante la gestación y el principio de la vida (los primeros 1.000 días, suele proponerse) programan al individuo para diferentes riesgos a lo largo de su vida, como la diabetes, la obesidad, el riesgo cardiovascular e incluso algunos cánceres como el gástrico o el de colon.

La segunda guerra mundial realizó un experimento inesperado en este sentido. En septiembre de 1944 cuando las fuerzas aliadas invaden Francia, fracasan en una operación militar tras las líneas alemanas instaladas en Holanda para tomar los puentes sobre el río Rin. El gobierno holandés propuso, entonces, una huelga de ferrocarril para ayudar a los aliados y, como represalia, los alemanes prohibieron el

transporte de alimentos. El embargo se levantó en noviembre, pero el transporte a través de canales resultó imposible porque es invierno fue muy frío y los canales se congelaron. La restricción de alimentos duró unos 6 meses, pero fue muy importante porque llegó a significar disponer de sólo unas 400 kcal/día. Las personas cuya gestación se produjo en estos meses han mostrado riesgos aumentados de diabetes tipo 2, riesgo cardiovascular, esquizofrenia o aumento de tasa de adicción<sup>33</sup>. Además, el riesgo es diferente según el periodo de la gestación en la que se produjo la malnutrición materna<sup>34</sup>. Recientemente se ha publicado respecto de la hambruna sufrida en China, con la revolución de Mao, entre 1959 y 1962, que los niños nacidos antes de 1958 y que, por tanto, no sufrieron la hambruna intraútero sino tras su nacimiento, tuvieron un incremento del riesgo de diabetes tipo 2 del 44%<sup>35</sup>, así pues, el riesgo nutricional se extiende más allá del periodo fetal. En un grupo de estos holandeses expuestos a la hambruna intraútero, se ha demostrado un patrón de metilación diferente en 15 locis implicados en el crecimiento, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular<sup>36</sup>, la explicación a este fenómeno parece ser, pues, epigenética. El organismo modifica la expresión de sus genes para obtener ventajas inmediatas, en cuanto a supervivencia, aunque se pague un tributo en términos de riesgos para la salud mucho más tarde.

La diabetes y el riesgo cardiovascular se ha estudiado más, pero muy probablemente otras muchas patologías pueden tener su inicio muy precozmente. Hace unos años tuvimos la ocasión de demostrar que la adherencia a la dieta mediterránea durante la gestación, especialmente el uso del aceite de oliva, es un factor de protección de asma<sup>37</sup> y hay numerosas pruebas del comienzo precoz del EPOC<sup>38, 39</sup>, por ejemplo. Pero no es únicamente la desnutrición la implicada en esta programación precoz, se ha demostrado que una sobrealimentación (evaluada por un acelerado incremento de peso postnatal) también se liga a peor tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, cardiopatía o hígado graso<sup>34</sup>. Hace unos pocos años demostramos que una alta velocidad de crecimiento en talla en niños prematuros, entre los 6 y 18 meses, significaba un incremento de su

función pulmonar<sup>40</sup>, sin embargo, se ha demostrado también que demasiado aumento de peso la empeora<sup>41</sup>, así pues, los pediatras deberemos preocuparnos de la recuperación de talla del prematuro, pero sin que se corresponda con exceso de peso para que la prematuridad tenga la menor repercusión posible en la salud respiratoria a lo largo del resto de la vida. Tendremos que aprender a hacerlo; hoy no lo sabemos.

El número de artículos publicados en los últimos años confirmando esta hipótesis y describiendo factores nutricionales que determinan la expresión génica mediante modificaciones epigenéticas es enorme, los próximos años nos van a aclarar cuál es la ventana temporal en las que las alteraciones epigenéticas pueden producirse como consecuencia de la exposición a factores nutricionales y probablemente a otros factores ambientales.

Además, sabemos que estas alteraciones epigenéticas pueden heredarse, de hecho, se ha publicado que la supervivencia de los nietos de una población sueca era unos 16 años mayor que la de su abuelo paterno, si éste había sufrido hambre durante su infancia, pero 16 años menos si había estado sobrealimentado<sup>42</sup> y más recientemente, otro estudio sueco de Upsala expone que el acceso a alimentos de los abuelos puede predecir la mortalidad por cáncer en sus nietos<sup>43</sup>. ¿Comprenden, pues, la responsabilidad de la Obstetrica y, sobre todo, de la Pediatría en la salud de toda la vida considerando esta nueva perspectiva epigenética?

Y esto nos lleva a uno de los nuevos retos de la medicina actual y que en pediatría va a ser central, el medio ambiente y la creciente preocupación por la exposición a multitud de productos que pueden tener todo tipo de efectos. Desde luego el primero de ellos, el tabaco, cuyos efectos en la gestación y la infancia son muy conocidos: pérdida de peso neonatal, síndrome de muerte súbita del lactante, otitis media, síntomas de vías respiratorias, pérdida de función pulmonar y relación con las leucemias, linfomas y tumores de SNC<sup>44</sup>; en este sentido hemos tenido la oportunidad de demostrar, muy recientemente, que los resultados en cuanto a supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda mejora significativamente si los padres no son fumadores<sup>45</sup>. Se

ha demostrado en una amplia población que el riesgo de asma durante los 2 primeros años se incrementa si la madre fumó durante la gestación y si el niño está expuesto al humo de tabaco tras el nacimiento y que ambos riesgos son sumatorios<sup>46</sup>. Hace unos pocos años, con ocasión de una editorial solicitada por una revista sudamericana, decíamos<sup>47</sup>:

*“Es muy importante considerar que los niños y, en cierto modo, los adolescentes no tiene la oportunidad de elegir si fuman o no, contradiciendo el argumento de la industria tabaquera de que fumar es una elección libre. Los pediatras debemos sentirnos preocupados porque el 90% de los adultos fumadores se han iniciado en la infancia o la adolescencia y tenemos la gran oportunidad e inmensa responsabilidad de evaluar exposición al humo de tabaco de nuestros pacientes e iniciar asesoramiento para prevenirlo.”*

La exposición intraútero a alcohol es muy preocupante, el programa “*Nacer y Crecer sin OH*” de la Unidad de Medicina Ambiental de nuestro servicio de pediatría ha encontrado que en el 22% de los embarazos de nuestro hospital hay un consumo de riesgo de alcohol y en un 16.5% exposición a cannabis<sup>48</sup>. Se ha estimado que como consecuencia de la exposición subclínica al plomo de las gasolinas entre 1920 y 1980, puede haberse reducido el número de niños con cocientes de inteligencia (IQ) superiores a 130 en un 50% y, simultáneamente, un incremento de hasta el 50% de niños con IQ<70<sup>49</sup>. Con nuestras tasas de exposición al alcohol cuyos efectos teratogénicos, sobre SNC, son bien conocidos ¿no tendremos un futuro parecido, o aún peor, que el estimado para el plomo? ¿será la próxima generación menos inteligente que la actual?

Hace solo año y medio, la Comisión Lancet para la polución y salud<sup>50</sup> publicó que “*se estima que las enfermedades causada por la polución fueron responsables de unos 9 millones de muertes prematuras, en 2015, un 16% del total de muertes en el mundo, tres veces más que el SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas y 15 veces más que todas*

*las guerras y otras formas de violencia*". Se calcula que, desde 1950, se ha sintetizado más de 140.000 nuevos productos químicos y pesticidas y, de ellos, los 5.000 que se han producido en mayor escala se han dispersado ampliamente en el medio y son responsables de la exposición casi universal en la que vivimos<sup>51</sup> ¿qué tengo que explicar acerca de estos efectos, a sólo 40 kilómetros, el Mar Menor? Los niños son los más vulnerables a estas agresiones, especialmente durante la gestación y al comienzo de la vida y las consecuencias pueden ser graves y permanentes a lo largo de la misma. La Academia Nacional de Ciencias norteamericana<sup>51</sup> encuentra importantes diferencias en el riesgo de exposición a contaminantes entre niños y adultos; los niños, en proporción al peso, respiran más volumen de aire, beben más cantidad de agua e ingieren más comida por lo que están expuestos a recibir una dosis mayor. Por otro lado, la biodisponibilidad de los agentes externos es diferente porque la absorción suele ser mayor y, en general, el metabolismo de estas sustancias es más rápido en niños y las tasas de excreción menores. Las sustancias con especial tropismo por determinados tejidos pueden producir alteraciones más intensas y permanentes si el tejido está en formación; probablemente por ello el SNC, cuya maduración es tan prolongada en nuestra especie, suele sufrir las consecuencias de los contaminantes. Además, dado que la maduración de cada órgano y sistema infantil tiene un cronodesarrollo diferente, hay periodos de especial vulnerabilidad en la que bajas dosis pueden tener efectos importantes en esos sistemas cuyo desarrollo corresponde al momento de exposición. Por último, el niño tiene más años de vida por delante y aquellas agresiones de larga latencia es más probable que se manifieste en adultos que fueron niños expuestos que, con frecuencia, han estado, además, expuestos durante más tiempo. No es posible desarrollar en este momento los efectos descritos de los muchos contaminantes ambientales a los que estamos expuestos, baste decir que se han descrito cuadros malformativos, alteraciones en el neurodesarrollo y del sistema endocrino, relación con el desarrollo de enfermedades respiratorias y del cáncer, etc. En relación al cáncer, por ejemplo, *14º Informe sobre Carcinógenos*

*del Programa Toxicológico Nacional de EEUU* publicado en 2016 contempla ya 62 carcinógenos ambientales perfectamente identificados y otros 186 que probablemente lo son<sup>52</sup>. Para terminar de cerrar el círculo, algunas de estas sustancias contaminantes como Cadmio, Cromo, Metilmercurio, Bisfenol A, Dietiestilbestrol y otros disruptores endocrinos, etc., tienen efectos epigenéticos y, por tanto, el daño sobre el niño podría prolongarse, como hemos comentado, a lo largo de toda su vida e incluso pudiera ser transgeneracional<sup>53,54</sup>.

En ocasiones la relación es manifiesta y terrible como los famosos casos de la exposición a Talidomida, o las consecuencias de contaminación por mercurio de la bahía de Minamata en Japón, pero muy probablemente la acción de la contaminación es sutil, prolongada y ocasionalmente con largas latencias por lo que la relación causa-efecto es difícil de establecer. Desde Louis Pasteur y Robert Koch el concepto de etiología ligado a las enfermedades infecciosas está profundamente asentado en la ciencia y en la práctica médica, sin embargo, otras etiologías encuentran más dificultades para abrirse paso en su aceptación clínica, probablemente porque actúan más como factores de riesgo y no apreciamos esa clara e inmediata conexión agente-enfermedad de las infecciones. Estoy seguro de que iremos encontrando esas conexiones paulatinamente y la Pediatría tendrá muy pronto una labor enorme en la prevención y también en establecer las relaciones diagnóstica entre la exposición a contaminantes ambientales y sus consecuencias.

La Pediatría clásica nos alertaba de tres peligros en la infancia: el peligro del parto, el peligro infeccioso y el peligro nutricional. Ninguno de los tres está, hoy día, entre las principales causas de muerte pediátricas. Las tasas de mortalidad —cualquiera que sea la edad a la que se analice— han disminuido extraordinariamente en los últimos años, de manera que, como ya hemos comentado, nuestros niños fallecen actualmente por causas relacionadas con el periodo neonatal (esencialmente con la prematuridad), sobre todo en el primer año de vida y, por los accidentes, el cáncer, las malformaciones y las enfermedades genéticas en los años posteriores<sup>55</sup>.

La larga lucha contra las enfermedades infecciosas ha utilizado al

sistema inmunitario como un arma de indiscutible eficacia. El Dr. Edward Jenner tuvo la genial intuición de que la enfermedad llamada viruela vacuna que contraían las ordeñadoras, inmunizaba frente a la viruela humana tras el comentario de una de éstas que la consultarle acerca de unas pústulas le dijo: “*Sé que no tengo la viruela porque ya pasé la viruela vacuna*”. El 14 de mayo de 1796, extrajo fluido de una pústula de Sarah Nelmes, enferma de vacuna y lo inoculó a un niño sano de 8 años llamado James Phipps. En un ensayo, hoy éticamente inaceptable, el 1 de julio, inoculó al niño con la temida viruela, pero no enfermó y gracias a este experimento, el 9 de diciembre de 1799, se firma en Ginebra, la certificación de la erradicación de esta enfermedad<sup>56</sup>, la única que ha vencido definitivamente el hombre.

Y tras la viruela, prácticamente han desaparecido –al menos entre nosotros– las llamadas enfermedades propias de la infancia. Aquellos que pertenezcan a mi generación recordarán el sarampión, la rubeola, la parotiditis, la tosferina, e incluso la temible difteria o la poliomielitis. Ninguna de estas, salvo la tosferina, las he vuelto a diagnosticar desde hace ya más de 30 años porque las vacunas podrían vencerlas definitivamente, como ocurrió con la viruela. Los últimos 15-20 años han sido pródigos en nuevas vacunas: anti-hemafilus B, anti-hepatitis B, anti-meningococo, anti-neumococo, anti-virus del papiloma humano, anti-varicela... y hay una intensa investigación en este campo que, no les quepa duda, nos traerá otras nuevas: anti-virus respiratorio sincitial, anti-estafilocócica, la ampliación de los serotipos de la anti-neumocócica, etc. Desde el descubrimiento de la vacuna de la viruela por Edward Jenner, la medicina ha intentado estimular e incluso manipular nuestro sistema inmunitario, a fin de cuentas, qué son las vacunas sino una manipulación del mismo, qué sino el forzar una respuesta eficaz frente al patógeno salvaje mediante solo una parte del mismo.

Como Vds. saben bien, el sistema inmunitario, nos defiende de las infecciones y de aquellas células de nuestro organismo que pierden el control de su reproducción y evolucionan hacia el cáncer, y tienen dos vertientes bien diferenciadas: el *sistema inmune innato* que reconoce los microbios a través de receptores específicos para componentes molecu-

lares de los microorganismos; receptores que heredamos de nuestros padres y transmitimos a nuestros hijos. Realiza una defensa inespecífica, es decir, siempre la misma sea cual sea el microorganismo que nos infecte y sus principales efectores son los leucocitos neutrófilos. Pero, por otro lado, también disponemos de un *sistema inmune adquirido* cuyas células afectoras son, principalmente, los linfocitos. Este sistema inmune desarrolla una respuesta específica y única a cada molécula, a cada germen o a cada célula de la que debemos defendernos. Sin embargo, es un sistema inmunitario que debe “aprender” a hacer esa respuesta inmunitaria, no es innata, no la adquirimos con la herencia de nuestros padres ni podemos transmitirla a nuestros hijos y lo “aprendido” muere con cada uno de nosotros. La primera vez que nos enfrentamos al agresor en cuestión, el sistema inmunitario adquirido desarrolla esa respuesta inmune específica, pero le lleva un tiempo y enfermamos, ahora bien, en la siguiente o siguientes ocasiones ya conoce la respuesta y ésta es mucho más rápida y eficaz y no volvemos a enfermarnos. Durante el embarazo el sistema inmune adquirido está inhibido y aprende a no atacar cada una de las estructuras de nuestro propio organismo, en la vida extrauterina todo lo que no esté en el “catálogo” aprendido en el embarazo, se considerará agresor y lo eliminará. En ocasiones, el sistema se equivoca y ataca a nuestro propio organismo produciéndose las llamadas enfermedades autoinmunes, en otras ocasiones responde de manera exagerada a la presencia de sustancias que, en realidad, no son agresoras, como el polen, y se desarrolla una alergia.

¿Imaginan las posibilidades terapéuticas que tendríamos si adquiriéramos la capacidad de hacer responder a nuestro sistema inmunitario adquirido de la manera más eficaz? Algunas especialidades médicas no hacen otra cosa que asistir a pacientes con disfunciones del sistema inmune, la Reumatología y la Alergología son los más claros exponentes, pero pensemos en tantas enfermedades autoinmunes o con un importante componente autoinmune, como son la Esclerosis Múltiple, la Hepatitis autoinmune, la Diabetes Mellitus, la Enfermedad Celíaca... y desde luego podría ser muy útil frente al cáncer.

Pues en estos últimos años ha habido toda una explosión de fármacos cuya diana terapéutica es el estímulo o la inhibición, en suma, la modulación de la respuesta inmunitaria, son los conocidos fármacos biológicos, aunque este término para la OMS es mucho más amplio de lo que ha llegado a delimitar la práctica clínica actual. Sus principales representantes, son los anticuerpos monoclonales que tiene su esencial nicho terapéutico en las enfermedades autoinmunes y el cáncer. Los antecedentes del uso de anticuerpos se encuentran en la historia de la lucha frente a enfermedades infecciosas tan graves como la difteria y el tétanos: En 1890, Von Behring, E. y Kitasato, S., publican, en alemán el artículo: *“El mecanismo de la inmunidad de la difteria y el tétanos en animales”*<sup>57</sup> que se considera el primero de la Inmunología. Estos autores junto a Paul Erlich consiguen obtener, poco después, antitoxina diftérica a partir de suero de caballo que habían probado útil en animales, seguro que algunos de Vds. recuerdan conmigo el suero antitetánico de caballo... y, a lo mejor, hasta se lo inyectaron de niño. Von Behring, el día de Nochebuena de 1891, inyectó aquel suero antidiftérico a un niño de 8 años gravemente enfermo de difteria y el niño se recuperó. Fue el primer galardonado con el premio Nobel de Medicina en 1901<sup>58</sup> por (literalmente) *“su trabajo en sueroterapia, especialmente, su aplicación contra la difteria, por el que ha abierto un nuevo camino en el dominio de la ciencia médica y, de ese modo, ha puesto en manos de los médicos un arma victoriosa contra la enfermedad y la muerte.”*

Los anticuerpos monoclonales son producidos por un único clon de linfocitos y dirigidos a un único epítipo del antígeno, los hay obtenidos de animales (ratón), humanos o incluso quiméricos, mediante un procedimiento de hibridación entre linfocitos B obtenidos de bazo murno y células de mieloma que las inmortaliza. Son fármacos enormemente precisos pues actúan únicamente frente a la proteína que es su diana. En 1984, el premio Nobel de Medicina se otorgó a los Dres.: Köhler, Milstein y Jerne, por el descubrimiento del principio de producción de los anticuerpos monoclonales. Los primeros tenían como objetivo evitar el rechazo de órganos trasplantados mediante la inmunomodula-

ción de linfocitos, y posteriormente le siguieron los anticitokinas, que tan eficaces han resultado en las enfermedades autoinmunes; los hay antivíricos, anticuerpos para el tratamiento del asma, de la dermatitis atópica, de la hipercolesterolemia y, desde luego del cáncer, hasta un total de más de 60 fármacos comercializados en la actualidad<sup>59</sup>.

Estos anticuerpos monoclonales son fármacos enormemente importantes en el abordaje actual del tratamiento de numerosas enfermedades, pero, en mi opinión, debemos ir más allá en el conocimiento íntimo de dónde radica el error que comete el sistema inmune, para poder repararlo. Hace poco más de un año, con ocasión de una revisión sistemática sobre el uso de Omalizumab en el asma del niño decíamos<sup>60</sup>:

*“Faltan, en gran medida, pruebas sobre cómo el clínico debe adaptar el tratamiento durante los cambios clínicos en los pacientes, cuándo suspender el tratamiento y lo que sucede después de retirarlo. Hasta el momento en que dispongamos de esas pruebas, y con todas las reservas, solo podemos especular sobre las características de los pacientes que más podrían beneficiarse de este tratamiento.”*

La inmunoterapia en el cáncer, sin embargo, está comenzando un proceso que empieza a dar resultados esperanzadores, y creo que va a ser un pilar esencial del tratamiento de estas enfermedades en un futuro muy cercano, ya lo es en algunos casos. No soy oncólogo y me gustaría evitar incurrir en errores en aspectos terapéuticos en los que no soy experto, pero déjenme que les diga que se están diseñando fármacos y procedimientos cuya finalidad es que las propias células inmunes del enfermo sean más eficaces en su lucha contra las células cancerosas y, esta vez sí, basado en el conocimiento íntimo de cómo la célula cancerosa elude el sistema inmunitario. El desarrollo de este tipo de tratamiento no es sencillo porque, con seguridad, el cáncer utiliza más de un mecanismo de elusión. Ya hay fármacos que bloquean o estimulan la acción de receptores de membrana de la célula cancerosa con los que interactúan otros receptores de células inmunes como el linfocito T, las Natural-killer o las células presentadoras de antígenos.

nos; también están en desarrollo vacunas específicas contra células tumorales, aunque lamentablemente con poco éxito de momento, y la inmunoterapia con células T dirigidas contra antígenos tumorales<sup>61</sup>.

Déjenme referirme, brevemente, a este último procedimiento porque representa una esperanza real de curar los casos que no responden al tratamiento estándar de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) que es el cáncer pediátrico más frecuente. El tratamiento consiste en la obtención de linfocitos T del propio paciente a los que, mediante un virus inactivo, se les introduce un gen que les permite sintetizar un receptor específico, llamado *Chimeric antigen receptor* (CAR) para el antígeno CD19 que expresan los linfocitos B y, también, los linfoblastos de la LLA; estos linfocitos T genéticamente modificados se inyectan de nuevo en el paciente, reconocen los linfoblastos que expresan CD19, y los destruyen<sup>62</sup>. Las tasas de respuesta superan el 90%; ¿no les parece fascinante poder enseñar a los propios linfocitos T cómo eliminar las células cancerosas? a mí sí; y estoy convencido que esta línea de tratamiento será trascendental en el futuro inmediato.

Para finalizar quisiera justificar el título de estas reflexiones. La Pediatría inminente, por dos razones: por un lado, lo que les he referido es tan cercano en el futuro, que me parece ya inminente; y porque no olvidemos que los niños lo son, sólo, durante un periodo de tiempo y además en permanente cambio, las cosas que les interesan no tienen espera... o ya no serán niños. Lo dijo Gabriela Mistral mucho mejor que yo y, probablemente, es todo lo que hubiera tenido que decir:

*“Muchas de las cosas que hemos menester, tienen espera, el niño no. Él está haciendo ahora sus huesos, creando su sangre y ensayando sus sentidos, a él no se le puede responder mañana, él se llama ahora.”*

Muchas gracias por su amable atención.

## Bibliografía:

1. **UNICEF.** *Convención de los derechos del niño.* Disponible en: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf>. Acceso 24-septiembre-2019.
2. *Carta Europea de los Derechos del Niño* de 21 de Septiembre de 1992. Disponible en: [https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=44355&IDTIPO=60&RASTRO=c566\\$m6094,6104](https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=44355&IDTIPO=60&RASTRO=c566$m6094,6104). Acceso: 24-9-2019.
3. *Carta Europea de Derechos del niño Hospitalizado* (doc. 2-25/86). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/ES/TXT/PDF/?uri=OJ:C:1986:148:FULL&from=EN>. Acceso: 24-9-19.
4. *Orden SCO/3148/2006*, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Pediatría y sus Áreas Específicas. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-17999>. Acceso: 24-9-19.
5. *Indexmundi.* Disponible en: <https://www.indexmundi.com/g/g.aspx?v=29&c=uk&l=es>. Acceso: 1-20-2019.
6. **Lamarck, J.B.** *Philosophie zoologique.* Dentu Libraire. París. 1809.
7. **Drawin, C.** “*On the origin of the species by mean of natural selection*”. John Murray. London. 1959.
8. **Xue, Y.; Wang, Q.; Long, Q.; Ng, B.L.; Swerdlow, H; Burton, J.; Skuce, C.; Taylor, R.; Abdellah, Z.; Zhao Y; Asan.; MacArthur D.G.; Quail M.A.; Carter N.P.; Yang H.; Tyler-Smith C.** *Human Y chromosome base-substitution mutation rate measured by direct sequencing in a deeprooting pedigree.* Curr Biol. 2009;19(17):1453-7.
9. **Abulí, A.; Boada, M.; Rodríguez-Santiago, B.; Coroleu, B.; Veiga, A.; Armengol, L.; Barri, P.N.; Pérez-Jurado, L.; Estivill, X.** *NGS Based Assay for the Identification of Individuals Carrying Recessive Genetic Mutations in Reproductive Medicine.* Hum Mutat 2016;37(6):516-523.
10. **Mojica, F.J.; Juez, G.; Rodríguez-Valera, F.** *Transcription at*

- different salinities of Haloferax mediterranei sequences adjacent to partially modified PstI sites.* Mol Microbiol. 1993;9(3):613-21.
11. **Mojica, F.J.; Díez-Villasenor, C.; Soria, E.; Juez, G.** *Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria.* MolMicrobiol. 2000;36(1):244-6.
  12. **Mojica, F.J.; Díez-Villasenor, C.; García-Martínez, J.; Soria, E.** *Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements.* J Mol Evol.2005;60(2):174-82.
  13. **Mojica, F.J, Díez-Villasenor, C, García-Martínez, J, Almendros, C.** *Short motif sequences determine the targets of the prokaryotic CRISPR defence system.* Microbiology. 2009;155(Pt 3):733-40.
  14. **Jinek, M.; Chylinski, K.; Fonfara, I.; Hauer, M.; Doudna, J.A.; Charpentier E.** *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity.* Science. 2012;337(6096):816-21.
  15. **Doudna, J.A.; Charpentier, E.** *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9.* Science. 2014;346(6213):1258096.
  16. **Yin, H.; Xue, W.; Chen, S.; Bogorad, R.L.; Benedetti, E.; Grompe, M.; Koteliansky, V.; Sharp, P.A.; Jacks, T.; Anderson, D.G.** *Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype.* Nat Biotechnol. 2014;32(6):551-3.
  17. **Anzalone, A.V.; Randolph, P.B.; Davis, J.R.; Sousa, A.A.; Koblan, L.W.; Levy, J.M.; Chen, P.J.; Wilson, C.; Newby, G.A.; Raguram, A.; Liu, D.R.** *Search-and-replace genome editing without double strand breaks or donor DNA.* Nature. 2019. doi: 10.1038/s41586-019-1711-4.
  18. *Calculated risks. Gene-therapy trials must move forward, but not without due consideration of the dangers.* Nature 2016;534:590.
  19. **Rinde, M.** *The Death of Jesse Gelsinger, 20 Years Later. Gene editing promises to revolutionize medicine. But how safe is safe*

- enough for the patients testing these therapies?* June 4, 2019. Disponible en <https://www.sciencehistory.org/distillations/the-death-of-jesse-gelsinger-20-years-later>. Acceso: 10-9-2019.
20. **Hacein-Bey-Abina, S.; Garrigue, A.; Wang, G.P.; Soulier, J.; Lim, A.; Morillon, E.; Clappier, E.; Caccavelli, L.; Delabesse, E.; Beldjord, K.; Asnafi, V.; MacIntyre, E.; Dal Cortivo, L.; Radford, I.; Brousse, N.; Sigaux, F.; Moshous, D.; Hauer, J.; Borkhardt, A.; Belohradsky, BH.; Wintergerst, U.; Velez, M.C.; Leiva, L.; Sorensen, R.; Wulffraat, N.; Blanche, S.; Bushman, F.D.; Fischer, A.; Cavazzana-Calvo, M.** *Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1*. *J Clin Invest*. 2008;118(9):3132-42.
  21. **Darrow, J.J.** *Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy*. *Drug Discov Today*. 2019;24(4):949-954.
  22. **Mendell, J.R.; Al-Zaidy, S.; Shell, R.; Arnold, W.D.; Rodino-Klapac, L.R.; Prior, T.W.; Lowes, L.; Alfano, L.; Berry, K.; Church, K.; Kissel, J.T.; Nagendran, S.; L'Italien, J.; Sproule, D.M.; Wells, C.; Cardenas, J.A.; Heitzer, M.D.; Kaspar, A.; Corcoran, S.; Braun, L.; Likhite, S.; Miranda, C.; Meyer, K.; Foust, K.D.; Burghes, A.H.M.; Kaspar, BK.** *Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy*. *N Engl J Med*. 2017 ;377(18):1713-1722.
  23. **Yeager, A.** *FDA Approves Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy*. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/fda-approves-gene-therapy-for-spinalmuscular-atrophy-65935>. Acceso 10-9-2019.
  24. **Coutinho, M.F.; Prata, M.J.; Alves, S.** *Mannose-6-phosphate pathway: a review on its role in lysosomal function and dysfunction*. *Mol Genet Metab*. 2012;105(4):542-50.
  25. **Gambello, M.J.; Li, H.** *Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism*. *J Genet Genomics*. 2018;45(2):61-70.
  26. **Accurso, F.J.; Rowe, S.M.; Clancy, J.P.; Boyle, M.P.; Dunitz, J.M.; Durie, P.R.; Sagel, S.D.; Hornick, D.B.; Konstan, M.W.; Donaldson, S.H.; Moss, R.B.; Pilewski, J.M.; Rubenstein,**

- R.C.; Uluer, A.Z.; Aitken, M.L.; Freedman, S.D.; Rose, L.M.; Mayer-Hamblett, N.; Dong, Q.; Zha, J.; Stone, A.J.; Olson, E.R.; Ordonez, C.L.; Campbell, P.W.; Ashlock, M.A.; Ramsey, B.W. *Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation*. N Engl J Med. 2010;363(21):1991-2003.
27. **Mondéjar-López, P.; Pastor-Vivero, M.D.; Sánchez-Solís, M.D.; Escribano, A.** *Cystic fibrosis treatment: targeting the basic defect*. J Expert Opin Orphan Drugs 2017; 5(2): 181-192.
28. **Kuhlen, M1.; Klusmann, J.H2.; Hoell, J.I2.** *Molecular Approaches to Treating Pediatric Leukemias*. Front Pediatr. 2019;7:368.
29. **Roskoski, R.Jr.** *Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors*. Pharmacol Res. 2019;144:19–50.
30. **Barker, D.J.; Osmond, C.** *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales*. Lancet. 1986;1(8489):1077-8.
31. **Barker, D.J.** *The origins of the developmental origins theory*. J Intern Med. 2007;261(5):412-7.
32. **Regidor, E.; Gutiérrez-Fisac, J.L.; Calle, M.E.; Navarro, P.; Domínguez, V.** *Infant mortality at time of birth and cause-specific adult mortality among residents of the Region of Madrid born elsewhere in Spain*. Int J Epidemiol. 2002;31(2):368-74.
33. **Roseboom, T.J.** *Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: effects of prenatal undernutrition in humans*. J Endocrinol. 2019 Jul 1;242(1):T135-T144.
34. **Tarry-Adkins, J.L.; Ozanne, S.E2.** *Nutrition in early life and age-associated diseases*. Ageing Res Rev. 2017;39:96-105.
35. **Wang, N.; Cheng, J.; Han, B.; Li, Q.; Chen, Y.; Xia, F.; Jiang, B.; Jensen, M.D.; Lu, Y.** *Exposure to severe famine in the prenatal or postnatal period and the development of diabetes in adulthood: an observational study*. Diabetologia. 2017;60(2):262-269.
36. **Tobi, E.W.; Lumey, L.H.; Talens, R.P.; Kremer, D.; Putter, H.; Stein, A.D.; Slagbloom, P.E.; Heijmans, B.T.** *DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing and sex-specific*. Hum. Mol. Genet. 2009;18:4046-4053.

37. **Castro-Rodríguez, J.A.; García-Marcos, L.; Sánchez-Solís, M.; Pérez-Fernández, V.; Martínez-Torres, A.; Mallol, J.** *Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring.* *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(4):395-402.
38. **Savran, O.; Ulrik, C.S.** *Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:683-693.
39. **Carraro, S1.; Scheltema, N2.; Bont, L2.; Baraldi, E.** *Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing.* *Eur Respir J.* 2014;44(6):1682-96.
40. **Sánchez-Solís, M.; Pérez-Fernández, V.; Bosch-Giménez, V.; Quesada, J.J.; García-Marcos, L.** *Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia.* *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(9):936-42.
41. **Claudia, F.; Thiering, E.; von Berg, A.; Berdel, D.; Hoffmann, B.; Koletzko, S.; Bauer, C.P.; Koletzko, B.; Heinrich, J.; Schulz, H.** *Peak weight velocity in infancy is negatively associated with lung function in adolescence.* *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):147-56.
42. **Bygren, L.O.; Kaati, G.; Edvinsson, S.** *Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period.* *Acta Biotheor.* 2001;49(1):53-9.
43. **Vågerö, D.; Pinger, P.R.; Aronsson, V.; van den Berg, G.J.** *Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons.* *Nat Commun.* 2018;9(1):5124.
44. *U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.* Disponible en: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2006/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2006/index.htm). Consultado 8-10-2019.

45. **Cárceles-Álvarez, A.; Ortega-García, J.A.; López-Hernández, F.A.; Fuster-Soler, J.L.; Ramis, R.; Kloosterman, N.; Castillo, L.; Sánchez-Solís, M.; Claudio, L.; Ferris-Tortajada, J.** *Secondhand smoke: A new and modifiable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemias.* Environ Res. 2019;178:108689.
46. **Vardavas, C.I.; Hohmann, C.; Patelarou, E.; Martínez, D.; Henderson, A.J.; Granell, R.; Sunyer, J.; Torrent, M.; Fantini, M.P.; Gori, D.; Annesi-Maesano, I.; Slama, R.; Duijts, L.; de Jongste, J.C.; Aurrekoetxea, J.J.; Basterrechea, M.; Morales, E.; Ballester, F.; Murcia, M.; Thijs, C.; Mommers, M.; Kuehni, C.E.; Gaillard, E.A.; Tischer, C.; Heinrich, J.; Pizzi, C.; Zugna, D.; Gehring, U.; Wijga, A.; Chatzi, L.; Vassilaki, M.; Bergström, A.; Eller, E.; Lau, S.; Keil T.; Nieuwenhuijsen, M.; Kogevinas, M.** *The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children.* Eur Respir J. 2016;48(1):115-24.
47. **García-Marcos, L.; Sánchez-Solís, M.** *Tobacco smoke: it is time for pediatricians to feel directly concerned.* J Pediatr (Rio J). 2017;93(3):211-213.
48. **Azurmendi-Funes, M.L.; Martínez-Villanueva, M.; Delgado-Marín, J.L.; Ramis, R.; Sánchez-Sauco, M.F.; López-Hernández, F.A.; Sánchez-Solís, M.; Monteagudo-Piqueras, O.; Noguera-Velasco, J.A.; Claudio, L.; Ortega-García, J.A.** *An integrative screening tool of alcohol exposure during early pregnancy: combining of the CDT biomarker with Green Page Questionnaire.* Alcohol Alcohol 2019 aceptado en prensa
49. **Colborn, T.; Dumanoski, D.; Myers, J.P.** *Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival?* New York. Penguin Books. 1997.
50. **Landrigan, P.J.; Fuller R.; Acosta, N.J.R.; Adeyi, O.; Arnold, R.; Basu, N.N.; Baldé, A.B.; Bertollini, R.; Bose-O'Reilly, S.; Boufford, J.I.; Breyse, P.N.; Chiles, T.; Mahidol, C.; Coll-Seck, A.M.; Cropper, M.L.; Fobil, J.; Fuster, V.; Greens-**

- tone, M.; Haines, A.; Hanrahan, D.; Hunter, D.; Khare, M.; Krupnick, A.; Lanphear, B.; Lohani, B.; Martín, K.; Mathiasen, K.V.; McTeer, M.A.; Murray, C.J.L.; Ndahimananjara, J.D.; Perera, F.; Potočnik, J.; Preker, A.S.; Ramesh, J.; Rockström, J.; Salinas, C.; Samson, L.D.; Sandilya, K.; Sly, P.D.; Smith, K.R.; Steiner, A.; Stewart, R.B.; Suk, W.A.; van Schayck, O.C.P.; Yadama, G.N.; Yumkella, K.; Zhong, M. *The Lancet Commission on pollution and health*. Lancet. 2018 Feb 3;391(10119):462-512.
51. **National Research Council 1993**. *Pesticides in the Diets of Infants and Children*. Washington, DC: The National Academies Press. Disponible en: <https://www.nap.edu/download/2126>. Acceso 10-10-2019.
52. **U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Toxicology Program**. *14th Report on Carcinogens*. 2016. Disponible en: [https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html?utm\\_source=direct&utm\\_medium=prod&utm\\_campaign=ntpgolinks&utm\\_term=roc14](https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=roc14). Acceso: 17-octubre-2019.
53. **Hu, J.; Yu, Y**. *Epigenetic response profiles into environmental epigenotoxicant screening and health risk assessment: A critical review*. Chemosphere. 2019;226:259- 272-
54. **Tapia-Orozco, N.; Santiago-Toledo, G.; Barrón, V.; Espinosa-García, A.M.; García-García, J.A.; García-Arrazola, R**. *Environmental epigenomics: Current approaches to assess epigenetic effects of endocrine disrupting compounds (EDC's) on human health*. Environ Toxicol Pharmacol. 2017;51:94-99.
55. **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad**. *Patrones de mortalidad en España, 2016*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2019.
56. **World Health Organization**. *Archives of the Smallpox Eradication Programme*. Disponible en: [https://www.who.int/archives/fonds\\_collections/bytitle/fonds\\_6/en/](https://www.who.int/archives/fonds_collections/bytitle/fonds_6/en/). Consultado: 26-10-2019.
57. **Von Behring, E.; Kitasato, S**. *Ueber das Zustandekommen der*

- Diphtheria-Immunitat und der Tetanus-Immunitat bei thicren.*  
Dtsch Med Wochenschr 1890;16:1113-4.
58. **Raju, T.N.K.** *Nobel prizes for discoveries in paediatrics. Emil Adolf von Behring and serum therapy for diphtheria.* Acta Paediatr. 2006; 95:258-259.
59. *Monoclonal Antibodies.* LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. 2019.
60. **Tortajada-Girbés, M.; Bousquet, R.; Bosque, M.; Carrera Martínez, J.J.; Ibáñez, M.D.; Moreira, A.; Nieto, A.; Plaza, A.M.; Rivas, C.; Requena, G.; Sánchez-Solís, M.; Tabar, A.; Torres-Borrego, J.; Zapatero, L.** *Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma.* Expert Rev Respir Med. 2018;12(9):745-754
61. **Christofi, T.; Baritaki, S.; Falzone, L.; Libra, M.; Zaravinos, A.** *Current Perspectives in Cancer Immunotherapy.* Cancers (Basel). 2019;11(10).
62. **Szenes, V.; Curran, K.J.** *Utilization of CAR T Cell Therapy in Pediatric Patients.* Semin Oncol Nurs. 2019;150929. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.008.

# Discurso de contestación

por el

**Ilmo. Sr. Dr. D.xxxxx**

Académico de Número de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia





## Discurso de contestación

XXXXXXXX

## Discurso de contestación

XXXXXXXX

## Discurso de contestación



