

Real Academia de Medicina de Salamanca

**De la anafilaxia a la urticaria pigmentosa o
la leucemia de mastocitos: múltiples caras
de una misma mutación genética**

DISCURSO

Para la recepción del Académico Electo

ILMO. Dr. D. José Alberto Órfão de Matos Correia e Vale

Y contestación de la

ILMA. Dr^a. D^a. María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán

Académico de número de la Real Academia de Medicina de Salamanca



SALAMANCA, 2025

Excmo. Rector Magnífico,
Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Muy Ilmas e Ilmos Sras. y Sres. Académicos,
Queridos compañeros y amigos,
Señoras y Señores.

Comparezco hoy ante todos ustedes con un sentimiento de profunda gratitud. Ser acogido en la Real Academia de Medicina de Salamanca, es para mí un honor que agradezco con humildad, emoción y compromiso. Por este motivo, quiero dedicar estos primeros momentos a expresar mi gratitud a todos y cada uno de los miembros de la Real Academia, en la persona de su presidente, el Excmo. Sr. Dr. D. Francisco Lozano Sánchez, por esta distinción, y también, por la sensibilidad y visión que entraña la decisión de incluir la Inmunología como parte integrante de esta institución.

Extiendo este agradecimiento inicial, de forma especial, al Excmo. Dr. D. Francisco Lozano Sánchez, y a los Ilmos. académicos, Dr. D. Marcelo Jiménez López y Dra. Dña. María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán, a quienes debo gratitud, además, por haber apadrinado con su aval mi candidatura. En el caso de la Dra. Consuelo del Cañizo, el agradecimiento es doble, al haber aceptado amablemente contestar a este discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Salamanca. Mi más sincera gratitud y reconocimiento, por el honor y la responsabilidad, que para mí representan ambos compromisos.

En el trayecto hasta este paraninfo de la Universidad de Salamanca, como académico entrante, he estado acompañado por dos académicos ilustres, los Drs. D. Emiliano Hernández Galilea, que cuida de mi vista, y el

Juan Francisco Blanco, que devuelve al camino a los que tropiezan y caen. El trayecto, en tan ilustre compañía, me ha devuelto a la memoria a muchos de los que me han acompañado, y que me acompañan, a lo largo de un recorrido profesional y personal, y a los que estoy especialmente agradecido con este reconocimiento. No ignoro que se trata de un reconocimiento que no es personal, sino colectivo. Por este motivo, en el quiero incluir y destacar, a mis maestros, entre los que están muchos miembros de esta academia, algunos hoy presentes en este acto, como los Profesores Alberto Gómez Alonso, Ángel Sánchez, Cándido Martín Luengo, Enrique Battaner, José Ángel García Rodríguez, Jesús San Miguel, José Matías Tabernero, Juan António González, Juan Jesús Cruz y María del Carmen Sáenz. Entre mis maestros quiero incluir de forma muy especial, los Profesores António López Borrasca, Agustín Ríos, Marcos González, Melchor Álvarez de Mon, Eugenio Santos y Juan José Corrales. A ellos debo un magisterio excepcional en mi trayectoria posgraduada y su amistad. Extiendo este agradecimiento a mis compañeros, mis discípulos, y todos aquellos con quienes he compartido la pasión por el saber y el compromiso con la excelencia. De todos me resulta singularmente grata la obligación de mencionar a la Profesora Júlia Almeida, junto a los Profesores Martín Pérez, Manuel Fuentes, Rafael Góngora, Arancha Rodríguez Caballero, a los Drs. António López y Juana Ciudad, Andrés García, Susana Barrena, María Jara, Carlos Fernández, María del Carmen García Macías, Iván Álvarez-Twose, José María Ribera, Evaristo Feliu, Jacques van Dongen y Artur Paiva, junto a los ya fallecidos Margarida Lima y Brian Durie. Un recuerdo para la Dra. María Antonia García Marcos. Queda una larga lista de compañeros y discípulos entre los que se incluyen casi diez mil alumnos y más de 55 doctores, que, por los límites espaciotemporales establecidos, me permito, en esta ocasión, dejar en el anonimato.

Al final de esta larga lista de agradecimientos, no puedo obviar mencionar a mis amigos y a mi familia, de forma muy particular, mis padres António y María de Lourdes, mis hijos Alberto (y Elena), Beatriz (y Ronan) y Guillermo (y Mariana), y siempre, a Lola, mi esposa. A todos ellos debo gratitud por estar hoy aquí y por mucho más.

Cierro estos reconocimientos con el Dr. Luis Escribano al que agradezco hoy de modo especial su compromiso y dedicación con los pacientes y con la investigación clínica, y su amistad. He querido demostrarle mi gratitud en forma de dedicatoria, con el tema de esta disertación.

Preámbulo

La incorporación de la Inmunología en esta Real Academia es más que un acto simbólico. Por un lado, representa un reconocimiento al impacto tangible que esta disciplina tiene en la Medicina actual y en la vida de las personas. Por otra parte, constituye una apuesta por el progreso científico, el fortalecimiento de los lazos entre la investigación, la clínica y la sociedad y, en definitiva, por el futuro del conocimiento médico.

Con esta decisión, la Real Academia de Medicina de Salamanca da voz a una disciplina centrada en sus comienzos en la defensa frente a infecciones. Hoy, la Inmunología explica también, cómo el sistema inmune contribuye a mantener el equilibrio interno en nuestro organismo, cómo se comunica con otros sistemas fisiológicos, y cómo pueden alterarse esos mecanismos homeostáticos en enfermedades autoinmunes, inflamatorias, alérgicas, oncológicas o degenerativas, transversales a otras muchas

especialidades médicas. Con el impulso adicional proporcionado por el desarrollo de nuevas tecnologías de base inmunológica, la Inmunología ha contribuido también de forma significativa, al desarrollo y la aplicación de la inmunoterapia y de la medicina personalizada de precisión. En nuestros días, la Inmunología se ha convertido en un eje integrador del conocimiento médico, y es clave en el avance de la Medicina. Aplaudo y agradezco por ello de forma comedida pero inequívoca, la decisión tomada por acoger la Inmunología en la Real Academia de Medicina de Salamanca.

Al seleccionar el tema de esta disertación, *“De la anafilaxia a la urticaria pigmentosa o la leucemia de mastocitos: múltiples caras de una misma mutación genética”*, he querido elegir patologías de tres áreas diferentes de la Medicina, la Alergología, la Dermatología y la Hematología, en cuya etiopatogenia es clave una misma célula del sistema inmune, el mastocito. Con ello pretendo destacar el papel integrador de la Inmunología en Medicina, resaltando también la importancia de la multidisciplinariedad y de la investigación a la hora de avanzar hacia una Medicina de precisión.

La anafilaxia

Inicio así esta disertación, en los primeros años del siglo XX, cuando, en sus expediciones oceanográficas, el Príncipe Alberto I de Mónaco había observado que sus marineros al entrar en contacto con una especie de medusa (carabela portuguesa) sufrían un dolor intenso que en ocasiones conducía incluso a una pérdida total de conciencia. Sospechaban que en la génesis de esta reacción podría estar un veneno. Por ese motivo, en 1901, el Príncipe Alberto I invitó al profesor de la Facultad de Medicina de París Charles Richet y al ayudante de Fisiología de la Sorbona Paul Portier, a que participaran en su expedición veraniega desde las islas de Cabo

Verde a las Azores. Al invitarles, el Príncipe pretendía que ambos investigadores pudieran aislar el veneno de esas medusas y estudiar el extraño fenómeno que sufrían sus marineros.

Los trabajos iniciados en 1901 mostraron que, la inyección repetida y espaciada en el tiempo, de pequeñas dosis de extractos derivados de especies de anemonas de mar en perros y en palomas, generaba reacciones cada vez más intensas, que conducían incluso a la muerte de esos animales. Estos hallazgos vieron la luz en 1902 en una publicación por la que Charles Richet y Paul Portier recibieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1913.

En su trabajo, ambos autores, describían por primera vez una reacción de hipersensibilidad a la que acuñaron con el término “anafilaxia”, refiriéndose *a la propiedad de un veneno de disminuir en vez de reforzar, la inmunidad cuando se inyecta en dosis no letales*. Habían abierto las puertas al desarrollo de la Alergología.

La urticaria pigmentosa

Las primeras referencias en Medicina a la urticaria se remontan al siglo X a.C, en China. En el mundo clásico, Hipócrates se refiere también a la urticaria con el término “*knidosis*” para definir una reacción cutánea, similar a la que ocurre tras el contacto con la ortiga o después de la picadura de insectos. Sin embargo, hubo que esperar hasta 1869, más de 30 años antes de la descripción de la anafilaxia, cuando el oftalmólogo inglés Edward Nettleship y su ayudante Warren Tay, describieron el caso de una niña de 2 años, que desde los 3 meses de vida presentaba una forma rara de urticaria. A esta forma singular de urticaria, Nettleship y Tay

la denominaron “*urticaria crónica con manchas marrones*”. En 1978, Sangster acuñó por primera vez el término de “*urticaria pigmentosa*”, para referirse a esta enfermedad.

El mastocito

Si hubiese que elegir una fecha para situar los fundamentos de esta disertación en el tiempo, sin duda que, entre unas pocas, esta podría ser el 17 de junio de 1878, en pleno auge de la microscopia. Ese día, un estudiante de Medicina alemán, de nombre Paul Ehrlich, presentó su tesis doctoral en la Facultad de Medicina de la Universidad de Leipzig. En el último capítulo, Paul Ehrlich describía por primera vez unas células positivas para la anilina, con numerosos gránulos azules en su citoplasma, y que se localizaban en el tejido conectivo de múltiples órganos y tejidos, cerca de los vasos sanguíneos. Este hallazgo hizo que Paul Ehrlich sospechara pudiera tratarse de células encargadas de nutrir o alimentar a los tejidos. Por eso, las denominó células cebadas o mastocitos.

La anafilaxia y la urticaria pigmentosa como enfermedades del mastocito

Antes de que Charles Richet y Paul Portier identificaran la anafilaxia en 1902, Charles Harrison Blackley en Inglaterra había descrito ya en 1869 la que hoy conocemos como “*rinitis alérgica*” al pólen; más tarde, en 1906 en Viena, Clemens von Pirquet describió reacciones similares, aunque menos intensas y graves, a las que denominó reacciones alérgicas, postulando que dichas reacciones alérgicas podrían ser debidas a un “anticuerpo” capaz de interaccionar con el patógeno. En 1967, Ishizaka

identificó los anticuerpos responsables de esa reacción, describiendo la IgE.

Mientras tanto, en 1927, Dale había aislado e identificado la histamina como el componente inflamatorio capaz de reproducir las manifestaciones tisulares de la anafilaxia. Entre 1952 y 1956, Riley y West demostraban que los mastocitos son la principal fuente de histamina. Unos años más tarde, múltiples estudios de diferentes autores terminaron por establecer un vínculo causal entre la activación de los mastocitos, la liberación de histamina, y las reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia.

Actualmente, la anafilaxia se estima pueda afectar hasta el 1-2% de la población. En su origen, además de venenos, se sabe que están implicados alimentos, medicamentos, microorganismos y estímulos físicos como el frío, el calor o el ejercicio físico.

Pese a la cercanía temporal entre la identificación del mastocito y la descripción de la urticaria pigmentosa, tuvieron que transcurrir más de 70 años hasta que, Ellis establece en 1949 una relación directa entre el mastocito y la urticaria pigmentosa, al demostrar, en la autopsia de una niña de 1 año con lesiones cutáneas de urticaria pigmentosa, la existencia de un infiltrado celular multiorgánico y sistémico con acúmulos de mastocitos que afectaban la piel, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado. Estos hallazgos vincularon de forma definitiva a mediados del siglo XX, el mastocito con las lesiones de piel de la urticaria pigmentosa. Surge la denominación de mastocitosis, término que había sido acuñado por primera vez por Agostini dos años antes, para describir una enfermedad que podía afectar, además de la piel, otros tejidos, planteando la posibilidad

de que se tratara de una verdadera retículo-histiocitosis sistémica, término que, en este contexto, precedió al de leucemia de mastocitos.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la alergia y de la anafilaxia, unidos al establecimiento de las bases celulares de la urticaria pigmentosa, ahora denominada genéricamente mastocitosis, colocan en la segunda mitad del siglo XX, al mastocito como el nexo entre ambos grupos, heterogéneos, de enfermedades. El conocimiento alcanzado subrayaba, por un lado, el importante papel funcional de los mastocitos y de la respuesta inmune en la anafilaxia, frente a la naturaleza acumulativa y tumoral, de estas mismas células, en la mastocitosis.

La primera clasificación integral de la mastocitosis

Ante la heterogeneidad morfológica de las lesiones cutáneas y las manifestaciones clínicas mostradas por los pacientes que padecían mastocitosis, en 1955, Degos publica una primera propuesta de clasificación de la mastocitosis cutánea. A esta clasificación le siguen otras, como la clasificación de Karl Lennert y de Parwaresch de 1979. Sin embargo, no es hasta 1991, cuando la primera clasificación integral de la mastocitosis ve la luz. En ella, Dean Metcalfe clasifica la mastocitosis en cuatro grandes grupos: i) mastocitosis indolente, con formas cutáneas y sistémicas; ii) mastocitosis asociadas a otra enfermedad hematológica; iii) la leucemia de mastocitos; y, iv) mastocitosis agresiva.

Esta clasificación constituye la base sobre la que asienta la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de la mastocitosis desde la primera versión de 2001 a la versión actual de 2022, y precedió un período de importantes avances en su conocimiento, incluyendo la

identificación de los mecanismos moleculares de la enfermedad, sobre los que enseguida comentaré.

Los inicios de la investigación sobre la mastocitosis en Salamanca

Es precisamente en 1990, donde se sitúa otra fecha clave en esta disertación, el 26 de octubre. Ese día, durante el Congreso Anual de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia celebrado en Madrid, conocí personalmente al mayor experto en mastocitosis en España: el Dr. Luis Escribano, por aquel entonces, jefe de sección del Servicio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. En una reunión improvisada, entre sesiones, me propuso estudiar los mastocitos de médula ósea de pacientes con mastocitosis mediante citometría de flujo.

A principios de 1991, empezamos y desarrollamos, junto con el Dr. Jesús Villarrubia, una colaboración y una amistad sólidas y duraderas, que se han extendido más allá de su jubilación en diciembre de 2013 y de su persona, a todo el equipo liderado actualmente en Toledo por el Dr. Iván Álvarez-Twose.

Pocos años después de iniciada esa colaboración, en la segunda mitad de los años 90, nuestro trabajo se había materializado en importantes contribuciones en el campo de la mastocitosis. Entre otros avances, demostramos la posibilidad de diferenciar fácilmente entre mastocitos normales y patológicos de pacientes con mastocitosis sistémica de acuerdo con la expresión aberrante en estos últimos, de marcadores de activación. Se trataba de una nueva herramienta diagnóstica de gran valor, incorporada tres años más tarde como uno de los cinco criterios

diagnósticos de mastocitosis sistémica definidos por la OMS en su primera clasificación de la enfermedad en 2001.

Fruto del éxito de nuestra colaboración, en el año 2003 iniciamos la Red Española de Mastocitosis (REMA) y en 2007 se inaugura el Instituto de Mastocitosis de Castilla-La-Mancha en Toledo dirigido por el Dr. Escribano, y reconocido desde 2014, bajo la dirección del Dr. Iván Álvarez-Twose, como centro de referencia CSUR del Ministerio de Sanidad. Simultáneamente, se establece la unidad de diagnóstico de referencia en el Centro de Investigación del Cáncer y la plataforma NUCLEUS de la Universidad de Salamanca dirigida por el Dr. Andrés García Montero. Ambas unidades, atienden actualmente más de 2500 niños y adultos de toda España, habiéndose convertido en centros punteros en investigación, diagnóstico y tratamiento de la mastocitosis a nivel mundial, gracias al impulso y liderazgo iniciales del Dr. Escribano.

El gen *KIT*

En la década de 1990 ocurre otro hito de gran relevancia en la mastocitosis. Se demuestra que la etiopatogenia de esta enfermedad está estrechamente relacionada con una mutación que afecta al gen *KIT*.

El gen *KIT* identificado por primera vez en células humanas en 1987, codifica para una proteína de la membrana celular que actúa como receptor del factor de crecimiento de células madre. Este receptor se expresa en el precursor hematopoyético más inmaduro, dejando de expresarse de forma relativamente temprana cuando este se diferencia a los precursores de los glóbulos rojos, las plaquetas y los leucocitos. Sólo el mastocito mantiene la expresión de *kit* a lo largo de toda su maduración, desde la célula madre

hematopoyética hasta el mastocito maduro, independientemente del tejido en el que este se localice.

Mutaciones del gen *KIT*

Desde la identificación de las primeras mutaciones del gen *KIT* en 1993, se han descrito hasta el día de hoy, más de 2464 mutaciones distintas, asociadas tanto a pérdida como a ganancia de función de este receptor. Las mutaciones activantes del oncogen *KIT* se asocian a procesos neoplásicos como tumores gastrointestinales, el seminoma, algunas leucemias agudas y, la mastocitosis.

El estudio de las mutaciones del gen *KIT* en Salamanca

Inicialmente, las mutaciones activantes de *KIT* se detectaban en poco más de un tercio de los pacientes con mastocitosis, entre los que se asociaban a formas avanzadas de la enfermedad. En 2003, el patólogo alemán Karl Sotlar desarrolló un método innovador para detectar mutaciones del gen *KIT*, más sensible que los disponibles hasta esa fecha.

Tras visitar Karl Sotlar Salamanca en 2004, implementamos el nuevo método de detección de mutaciones de *KIT* en la unidad de mastocitosis de la Universidad de Salamanca, empleando una estrategia innovadora. Desde entonces, podíamos analizar la presencia de mutaciones del gen *KIT*, tanto sobre ADN extraído de forma directa de muestras de piel y de médula ósea, como de mastocitos y otras células purificadas de médula ósea, lo que incrementaba notablemente la sensibilidad del método.

Con estos desarrollos demostramos por primera vez en 2006, que las mutaciones activantes del gen *KIT*, constituían un marcador universal de la mastocitosis del adulto, al estar presentes en más de 90% de los pacientes. Además, confirmábamos ese mismo año, la existencia de afectación sistemática de todas las líneas de células hematopoyéticas, e incluso de las células mesenquimales, en pacientes que presentaban formas avanzadas de la enfermedad, y un tercio de aquellos diagnosticados de variantes indolentes con mastocitosis en la piel y en la médula ósea. En 2009, demostrábamos de nuevo por primera vez, como una afectación amplia de la hematopoyesis entre los pacientes que presentaban formas indolentes de la enfermedad, identificaba aquellos que presentaban riesgo de progresión maligna.

Nuevas variantes de mastocitosis

Desde la clasificación inicial de la OMS de 2001, se han descrito tres nuevas variantes de mastocitosis sistémica, en cuya identificación ha tenido un papel central la REMA. De ellas, merece destacar dos variantes en las que los pacientes debutan con anafilaxia: la mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea y la mastocitosis sistémica de médula ósea.

De la anafilaxia a los síndromes de activación mastocitaria

Con la descripción de ambas variantes, ganó fuerza la conexión entre anafilaxia y mastocitosis, sugiriéndose que esta podría ir más allá del mastocito, incluso al ámbito molecular. La enfermedad cruzaba las fronteras entre la Dermatología y la Hematología, por un lado, y la Alergología, por otra parte.

Simultáneamente, junto a los pacientes que debutaban con anafilaxia y mutación en *KIT*, sin lesiones en la piel, se han ido identificando y describiendo otros sujetos que, sin presentar en sentido estricto anafilaxia, padecían síntomas severos y recurrentes asociados a activación mastocitaria, pero restringidos al ámbito de un tejido, por ejemplo, al tracto gastrointestinal. Por este motivo, hace una década, Cem Akin, Peter Valent y Dean Metcalfe proponen una nueva denominación que incluya a ambos grupos de pacientes: el síndrome de activación mastocitaria.

Esta nueva denominación, pasa a incluir síndromes de activación mastocitaria primarios o clonales, secundarios, por ejemplo, a alergia, idiopáticos o de causa desconocida, y mixtos. Con su definición, se subraya la necesidad de disponer de técnicas moleculares más sensibles que permitan detectar las mutaciones de *KIT* en muestras de sangre.

La detección de la mutación del gen *KIT* en sangre periférica

En el año 2011, Thomas Kristensen, en el centro de referencia de mastocitosis de Dinamarca, diseña un nuevo método molecular de alta sensibilidad para la detección de la mutación del gen *KIT* típica de la mastocitosis, adoptado ese mismo año en Salamanca. Con él, algo más de un tercio de las mastocitosis sistémicas de médula ósea que debutaban con anafilaxia presentaban ahora, la mutación de *KIT* en sangre.

Quedaba por determinar con qué frecuencia los pacientes que presentan anafilaxia son portadores de una mutación en el gen *KIT*.

Mutación de *KIT* y anafilaxia

En un estudio liderado por el Dr. David González de Olano sobre más de 8000 pacientes que habían acudido a un Servicio de Alergología e Inmunología Clínica con anafilaxia, se situaba por primera vez la frecuencia global de la mutación de *KIT* en una cifra no desdeñable: el 5% de las anafilaxias.

Más recientemente, en 2022, se desarrolla de nuevo, ahora en Suecia, una técnica molecular innovadora ultrasensible para la detección de mutaciones puntuales. En 2023, el método se adaptó para la detección de la mutación del gen *KIT* típica de la mastocitosis y, en agosto de 2025, en estrecha colaboración con sus inventores, demostramos que, con el nuevo método, cerca de 25% de todos los pacientes que presentan anafilaxia mostraban ahora, la mutación en el gen *KIT* en sangre, independientemente de si cumplían o no criterios de mastocitosis.

Estos hallazgos, hacen plantear por primera vez, que probablemente, la mutación activante del gen *KIT* pueda estar directamente implicada en el desarrollo de la anafilaxia, o al menos, ser uno de los mecanismos moleculares responsables de la misma.

La barrera mucosa en la anafilaxia

Desde la primera descripción del mastocito por Paul Ehrlich, sabemos que esta célula se localiza, en pequeño número, en prácticamente todos los tejidos de nuestro organismo, abundando especialmente en tejidos que actúan de barrera física del organismo en su interfaz con el exterior, como la piel y las mucosas. En estas localizaciones el mastocito actúa como un sensor y un colaborador de la respuesta inmune. Al activarse, ya sea por un estímulo externo o por la presencia de una mutación en el gen *KIT*, el

mastocito libera un amplio espectro de mediadores capaces de modular la permeabilidad de las barreras de nuestro organismo, y de generar un extenso abanico de síntomas cutáneos, cardiovasculares, gastrointestinales, musculares, óseos, neuropsiquiátricos y constitucionales, incluyendo anafilaxia.

Ante estas consideraciones, cabe la posibilidad de que mastocitos mutados se localicen preferentemente en las mucosas de los pacientes que sufren anafilaxia, incluso cuando la mutación en *KIT* resulta indetectable en sangre. El empleo de técnicas ultrasensibles y mínimamente invasivas para detectar mutaciones en *KIT* en muestras de sangre y de mucosa bucal de pacientes con anafilaxia, parece confirmar esta hipótesis. Ahora, la tasa de positividad para la mutación de *KIT* típica de la mastocitosis se incrementa desde el 5% descrito en 2019, a más del 40% de los pacientes que presentan anafilaxia sin mastocitosis en la piel.

Finalmente, más de un siglo después, es muy probable que nos encontremos ante la identificación de los mecanismos celulares y moleculares responsables de la elevada intensidad y gravedad de las reacciones de hipersensibilidad descritas en 1902 por Charles Richet y Paul Portier bajo el término de anafilaxia, reforzando la conexión celular y molecular entre estas reacciones y la urticaria pigmentosa o la leucemia de mastocitos.

Epílogo

Al cerrar esta disertación, permítanme compartir con todos ustedes brevemente, cuatro de las múltiples reflexiones que personalmente me deja la misma sobre: la relevancia de la investigación, la multidisciplinariedad (o

la transdisciplinariedad), la tecnología y, finalmente, la formación, en el avance de la Medicina.

En primer lugar, quisiera destacar el papel clave de la investigación, especialmente cuando esta se realiza de forma integrada entre investigadores, médicos especialistas y los pacientes, como elemento fundamental para lograr entender, explicar y abordar de la forma más adecuada lo que, a nivel individual, le pueda ocurrir a cada persona enferma o con riesgo de enfermar.

La segunda reflexión tiene que ver con el modelo elegido para esta disertación. Los resultados de la investigación desarrollada a lo largo de más de un siglo en relación con el mismo ponen de manifiesto la estrecha relación etiopatogénica entre enfermedades que debutan con comportamientos clínicos muy distintos. Ante lo expuesto, actualmente cabe preguntarse si la urticaria pigmentosa descrita por Edward Nettleship y Warren Tay en 1869 y la anafilaxia de Charles Richet y Paul Portier de 1902, o la forma de reticulosis histiocítica sistémica de mastocitos de Agostini de 1947, no son, al fin y al cabo, diferentes manifestaciones clínicas de una misma mutación que afecta a una misma célula, el mastocito portador de mutaciones en *KIT*. Con este modelo, se subraya la naturaleza no sólo multidisciplinar, sino incluso transdisciplinar, de algunas enfermedades que, al menos a nivel molecular y celular, trascienden especialidades médicas, como, en este caso, la Alergología, la Inmunología Clínica, la Dermatología, la Hematología, la Pediatría y quizás también en un futuro próximo, la Gastroenterología, la Cardiología y la Reumatología. Además, este modelo, abre las puertas al posible origen genético de otras enfermedades comunes, invisible hoy día a nuestros ojos y nuestra tecnología.

El tercer aspecto que pretendo destacar es la importancia de los avances tecnológicos, no sólo en investigación, sino también, en la rapidez con la que puedan trasladarse al diagnóstico y al tratamiento de las enfermedades, en el camino hacia una atención médica más precisa y personalizada ante cada paciente.

Finalmente, señalar la relevancia de la formación y la necesidad de la actualización continua del conocimiento médico. Los cambios constantes, a veces incluso conceptuales, en el conocimiento tienen con frecuencia un impacto inmediato en como diagnosticar, tratar, entender y abordar la enfermedad y el estado de cada paciente y de cada persona; es, por lo tanto, deber del médico, actualizar su conocimiento, dando respuesta a ese sentimiento general plasmado de forma ilustrada por René Descartes en su Discurso del Método: “daría todo lo que sé por la mitad de lo que ignoro”.

Desde la Real Academia de Medicina de Salamanca aspiro a poder dar continuidad, con mi compromiso, al fortalecimiento de estos y otros principios que me he permitido no enumerar hoy, para seguir sirviendo al avance del conocimiento, al desarrollo de la Medicina y de quienes la practican, y al bien estar y la salud de las personas. Es desde esa convicción, y con inconmensurable gratitud, que me dispongo a incorporarme a esta Ilustre Real Academia de Medicina de Salamanca.

He dicho.