

Nº20 – 9 Marzo 2026

EL MENSAJERO DE ASCLEPIO

FOLIA UNIVERSALIS



EL ABISMO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ramón Cacabelos



La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que erosiona, con una precisión implacable, la arquitectura motora del ser humano: neuronas del córtex motor, tronco encefálico y médula espinal se van apagando, y con ellas se debilita el músculo, se empobrece el movimiento, se estrecha la respiración y se transforma la vida cotidiana en un ejercicio de adaptación continua. La ELA, sin embargo, no es una sola entidad: es un síndrome biológico con múltiples trayectorias, donde convergen genética, envejecimiento, vulnerabilidad celular, neuroinflamación, estrés oxidativo y alteraciones de la homeostasis proteica y del RNA. En los últimos años, además, la ELA ha comenzado a hablar el lenguaje de la medicina de precisión: biomarcadores (neurofilamentos), estratificación molecular y terapias dirigidas (p. ej., tofersen para ELA asociada a SOD1).

La ELA es, en su definición clásica, una enfermedad de la neurona motora: afecta tanto a la motoneurona superior (vía corticoespinal, con espasticidad e hiperreflexia) como a la motoneurona inferior (asta anterior medular y núcleos motores bulbares, con fasciculaciones, atrofia y debilidad). La palabra “lateral” remite a los cordones laterales medulares donde discurre el tracto corticoespinal; “amiotrófica” señala la pérdida del músculo por denervación. Lo decisivo, sin embargo, no es la etimología, sino el drama fisiológico: el músculo se vuelve dependiente de una señal neuronal que ya no llega.

La ELA se ubica en el grupo de las enfermedades de la motoneurona (MND), pero su frontera real es más amplia: existe un continuo clínico-biológico con la demencia frontotemporal (DFT), especialmente en formas vinculadas a expansiones repetitivas como C9orf72. Esto ha sido una de las grandes lecciones contemporáneas: la ELA no es solo “motor”; es, a menudo, un trastorno sistémico del metabolismo proteico y del RNA con expresiones motoras predominantes.

EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA SOCIO SANITARIA

1. Incidencia y prevalencia. La ELA es poco frecuente, pero no rara en la experiencia de un sistema sanitario moderno: su incidencia global suele situarse alrededor de 1–2 por 100.000 personas-año, con variación entre países y metodologías. Estudios de síntesis y series poblacionales muestran diferencias geográficas relevantes, en parte por estructura etaria, captación diagnóstica y ascendencia genética.

En Estados Unidos, el *National ALS Registry* ha estimado una prevalencia cercana a ~10 por 100.000 y proyecta aumento por envejecimiento poblacional.

2. Edad, sexo y distribución. La ELA aparece preferentemente en edades medias y avanzadas; el riesgo aumenta con la edad y tiende a ser más frecuente en varones (aunque la brecha se reduce en edades tardías en algunos registros). Fuera de la estadística, esto significa algo concreto: la ELA suele irrumpir cuando la vida todavía sostiene proyectos, responsabilidades y vínculos densos.

3. Supervivencia y variabilidad. La supervivencia media se mueve con frecuencia en el rango de 2–5 años desde el inicio, aunque existe un espectro amplio: fenotipos de progresión lenta, formas con predominio bulbar de peor pronóstico y subgrupos que superan con holgura los cinco años. Parte de esa variabilidad depende de la biología (mutaciones, carga de neurodegeneración), pero parte depende de la medicina bien aplicada: unidades multidisciplinarias, ventilación no invasiva, soporte nutricional y control sintomático. Las guías europeas recientes consolidan esa visión integral.

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

1. Esporádica y familiar. Tradicionalmente se habla de ELA esporádica y familiar (fALS). Pero la genética moderna ha debilitado esa dicotomía: hoy sabemos que una fracción de casos “esporádicos” alberga variantes patogénicas o factores de riesgo genético, y que la penetrancia puede ser incompleta (la mutación no siempre “se traduce” en enfermedad).

Los genes más emblemáticos —por frecuencia o por impacto mecanístico— incluyen C9orf72, SOD1, TARDBP (TDP-43) y FUS, además de muchos otros. En poblaciones europeas, estos cuatro explican



una gran parte de la ELA familiar, mientras que en ELA esporádica su contribución es menor pero no despreciable.

2. Factores ambientales y del exposoma. No existe un único “culpable” ambiental universal. La evidencia sugiere interacciones: susceptibilidad genética + tiempo (envejecimiento) + exposiciones (tóxicos, metales, pesticidas, solventes, humo, microtraumas, servicio militar en algunos estudios, etc.) + estilo de vida (actividad física intensa en subgrupos, tabaco) + biología inflamatoria y metabólica. La ELA es, en esta lectura, una enfermedad del umbral: cuando convergen suficientes tensiones celulares, el sistema motor deja de compensar.

3. Neurodegeneración y envejecimiento. El envejecimiento no es un simple reloj; es una reconfiguración molecular: se debilitan proteostasis y mitocondrias, cambia la inmunidad innata, aumenta la vulnerabilidad a estrés oxidativo, y el axón —estructura gigantesca y costosa— se vuelve un punto crítico. En ELA, el envejecimiento actúa como terreno donde pequeñas chispas (genéticas o ambientales) encuentran material para prender.

FISIOPATOLOGÍA: DEL AXÓN AL SISTEMA

Si hubiese que resumir la fisiopatología de la ELA en una sola frase, podría decirse así: la neurona motora muere cuando pierde la capacidad de sostener su propia complejidad. Esa complejidad no es solo anatómica; es bioquímica y logística.

1. Vulnerabilidad de la motoneurona. La motoneurona es una célula de alto gasto energético, con axones largos, transporte axonal continuo, sinapsis exigentes y dependencia de soporte glial. Su fisiología es elegante, pero frágil: cualquier fallo persistente en energía, proteínas o transporte puede tener consecuencias acumulativas.

2. Excitotoxicidad y glutamato. La excitotoxicidad —exceso de activación glutamatérgica con entrada de calcio y cascadas lesivas— ha sido una hipótesis histórica y aún relevante, aunque hoy se integra en un modelo más amplio donde se superponen estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación y proteopatías.

3. Estrés oxidativo y mitocondria. La mitocondria es más que “energía”: regula apoptosis, calcio, radicales libres. En ELA, múltiples vías convergen en disfunción mitocondrial, lo que convierte al músculo denervado y al neurón exhausto en víctimas de un metabolismo que ya no se autorregula.

4. Proteostasis y agregación: TDP-43 como firma patológica. En la mayoría de ELA (no en todas), la proteína TDP-43 aparece mal localizada (fuera del núcleo) y agregada en el citoplasma neuronal. Esto ha sido interpretado como un sello de fallo en metabolismo de RNA, respuesta al estrés y degradación proteica. La ELA, en muchos casos, es una enfermedad de “proteínas que no saben plegarse” y de “RNAs que no saben dónde ir”.

5. Neuroinflamación y glía. Astrocitos y microglía pueden pasar de soporte a amenaza: liberación de mediadores proinflamatorios, pérdida de funciones tróficas, desbalance de glutamato y estrés oxidativo. No es la inflamación como causa única, sino como amplificador: acelera la caída de un sistema ya inestable.

6. ELA como red: conectividad y propagación. Muchos modelos contemporáneos describen la ELA como una enfermedad de red: se inicia en un foco (cortical o espinal) y progresa siguiendo patrones de conectividad y vulnerabilidad regional. Esa idea dialoga con hipótesis de propagación prión-like de proteínas mal plegadas, sin reducir la enfermedad a un único mecanismo.

CLÍNICA Y FENOTIPOS

La ELA suele comenzar de forma sutil: torpeza, calambres, fasciculaciones, debilidad distal, fatiga anómala. Puede debutar en:

- **Forma espinal (extremidades):** caída del pie, pérdida de pinza manual, atrofia focal.
- **Forma bulbar:** disartria, disfagia, voz nasal, atragantamientos.



- **Fenotipos regionales y variantes:** predominio de neurona motora superior, ELA con DFT, etc.

A medida que progresa, emergen síntomas que requieren atención activa:

- Disfagia y pérdida ponderal (riesgo de aspiración).
- Disnea, hipoventilación nocturna, insuficiencia respiratoria.
- Sialorrea, mucosidad espesa, calambres, espasticidad, dolor.
- Labilidad emocional / afecto pseudobulbar.
- Ansiedad, depresión reactiva, y en subgrupos, deterioro ejecutivo.

La clínica de ELA es un mapa, pero también un relato: cada síntoma cambia la relación con el cuerpo, con el tiempo y con los otros; por eso el enfoque moderno insiste en cuidados integrados y no solo en fármacos.

DIAGNÓSTICO: CRITERIOS, PRUEBAS Y BIOMARCADORES

1. Principios diagnósticos. El diagnóstico es clínico-neurofisiológico: demostrar afectación de neurona motora superior e inferior, progresión y descartar imitadores (radiculopatías, neuropatías motoras multifocales, miopatías, mielopatías, miastenia, trastornos estructurales, etc.).

Los criterios han evolucionado (El Escorial y revisiones; Awaji; y propuestas más recientes orientadas a sensibilidad clínica), pero el espíritu es constante: precisión sin demora, porque el tiempo en ELA es biología.

2. Herramientas clave.

- **EMG/ENG (electromiografía):** evidencia de denervación activa y crónica, distribución regional.
- **RM cerebral y medular:** para excluir causas estructurales; a veces muestra signos corticospinales.
- **Laboratorio dirigido:** descartar causas tratables (tiroides, B12, autoinmunidad específica según contexto, etc.).
- **Evaluación respiratoria:** CVF, SNIP, gases, oximetría nocturna.
- **Evaluación nutricional y deglución:** peso, IMC, videofluoroscopia si procede.

3. Biomarcadores: neurofilamentos y medicina de precisión. Los neurofilamentos (p. ej., NfL en sangre/CSF) se han consolidado como biomarcadores de daño axonal y neurodegeneración, útiles para estratificación, pronóstico y ensayos clínicos. De hecho, la aprobación acelerada de tofersen en EE. UU. se apoyó en reducción de NfL como marcador biológico de respuesta, un hito que ilustra el cambio de época: del síntoma a la biología medible.

TRATAMIENTO

Las guías europeas recientes (EAN 2024) ofrecen un marco contemporáneo: tratar ELA es combinar terapias modificadoras, soporte vital (respiratorio/nutricional), control sintomático y acompañamiento.

1. Terapias modificadoras de enfermedad (DMT). (i) **Riluzol:** Sigue siendo un pilar histórico y recomendable para la mayoría de pacientes, con beneficio modesto en supervivencia/tiempo a ventilación. (ii) **Edaravona:** Aprobada en EE. UU. (incluida formulación oral), con evidencia de beneficio funcional en subpoblaciones seleccionadas en ensayos; su disponibilidad y estatus regulatorio difieren por región (en la UE, el panorama ha sido más restrictivo en términos de autorización de comercialización). (iii) **Tofersen (Qalsody / Qalsody en UE):** Terapia antisentido dirigida a SOD1-ALS. Aprobada por FDA (abril 2023) bajo vía acelerada basada en biomarcadores (NfL) y con desarrollo/regulación también en Europa (recomendación y posterior autorización comunitaria para este subgrupo genético). (iv) **AMX0035 (Relyvrio):** AMX0035 recibió aprobación en EE. UU. (2022), pero tras resultados negativos de fase 3 (PHOENIX), la compañía inició retirada



voluntaria del mercado (abril 2024). Este episodio dejó una enseñanza doble: la urgencia de los pacientes es real, pero también lo es la necesidad de confirmación robusta.

2. Tratamiento respiratorio. Ventilación no invasiva (VNI): mejora calidad de vida y supervivencia en muchos pacientes; timing basado en síntomas y pruebas funcionales. Manejo de secreciones, tos asistida, fisioterapia respiratoria.

Las guías subrayan que la respiración no es “un final”, sino un eje terapéutico temprano.

3. Soporte nutricional. Intervención precoz para evitar pérdida de peso. Adaptación de textura, suplementos, y cuando procede gastrostomía (PEG/RIG) en ventana segura respiratoria.

4. Comunicación y tecnología asistiva. Sistemas aumentativos, dispositivos oculares, voz sintetizada, adaptación del hogar. La tecnología, aquí, no es lujo: es lenguaje devuelto.

5. Manejo sintomático. (i) Espasticidad: baclofeno/tizanidina según perfil. (ii) Calambres: medidas físicas y fármacos según respuesta. (iii) Sialorrea: anticolinérgicos, toxina botulínica, radioterapia en casos seleccionados. (iv) Afecto pseudobulbar: dextrometorfano/quinidina u opciones según disponibilidad. (v) Dolor, ansiedad, sueño: enfoque escalonado, evitando iatrogenia.

6. Cuidados paliativos integrados. No equivalen a “renuncia”, sino a excelencia clínica: planificación anticipada, control de disnea, soporte emocional y decisiones compartidas. Las guías actuales lo sitúan dentro del estándar de calidad.

PREVENCIÓN

1. Prevención primaria: límites actuales. A diferencia de la cardiología o de algunas oncologías, no existe hoy una prevención primaria universal de la ELA basada en evidencia contundente. La heterogeneidad etiológica lo dificulta: no hay una sola causa modificable.

2. Prevención “realista”: reducción de riesgo y prudencia ambiental. Lo que sí puede recomendarse, con sensatez clínica y salud pública, es minimizar exposiciones potencialmente nocivas (tóxicos ocupacionales, pesticidas/solventes, metales), promover hábitos saludables (no fumar, actividad física equilibrada, sueño) y mantener vigilancia médica ante síntomas neuromusculares persistentes.

3. Prevención genética y familiar. En familias con ELA o con variantes conocidas, la prevención toma otra forma: (i) Consejo genético y decisión informada. (ii) Estrategias de seguimiento y, en algunos genes, horizonte de terapias dirigidas. (iii) En investigación, se exploran biomarcadores presintomáticos y ensayos en portadores.

PERSPECTIVAS Y FUTURO INMEDIATO

La ELA está entrando —por fin— en una fase de estratificación biológica: no solo “ELA”, sino subtipos definidos por genética, biomarcadores, velocidad de progresión, patrón cognitivo-conductual, firma inflamatoria. Las guías EAN 2024 reconocen un paisaje terapéutico cambiante, con necesidad de actualización continua.

Los próximos años probablemente consolidarán tres líneas: (i) Terapias dirigidas (ASO, RNA-targeting, gene therapy) para subgrupos. (ii) Combinaciones (antiinflamación + proteostasis + soporte metabólico) en fenotipos comunes. (iii) Modelos de atención que traten la vida completa del paciente, no solo el músculo.

GENÉTICA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La ELA no es solo una enfermedad del músculo que se debilita; es, antes, una historia escrita en neuronas y revisada por el tiempo. Y en esa historia, la genética no es un capítulo accesorio: es la gramática que explica por qué ciertas motoneuronas —en ciertos individuos, en ciertos contextos— cruzan un umbral de vulnerabilidad y ya no consiguen volver. Hoy hablamos de ELA como un



síndrome biológico heterogéneo, donde conviven formas monogénicas (una mutación dominante en la ecuación) con formas poligénicas y multifactoriales (muchas variantes pequeñas, más ambiente y azar biológico). Esta doble naturaleza —lo “determinista” y lo “probabilístico”— define la genética contemporánea de la ELA.

1. ¿Cuánta ELA es genética? El mito del “esporádico” puro.

Durante décadas se enseñó una división clara: ELA familiar (cuando hay varios casos en la familia) frente a ELA esporádica (un caso aislado). La realidad actual es más fina y, por tanto, más útil. Existe ELA familiar genuina, con herencia clara (a menudo autosómica dominante). Existe ELA “esporádica” que, sin embargo, porta una variante patogénica o un factor de riesgo genético relevante (con penetrancia incompleta o historia familiar no evidente). Y existe ELA de base poligénica, donde la suma de variantes comunes y raras configura un terreno de susceptibilidad.

Por eso, en los últimos años ha crecido el consenso de que el acceso al test genético debe mejorar y que, en muchos contextos clínicos, ofrecer pruebas genéticas a todas las personas con ELA es razonable, especialmente porque ya existen (y aumentarán) terapias dirigidas a subgrupos genéticos.

2. Arquitectura genética.

Formas monogénicas (alta penetrancia, gran efecto): Son casos en los que una alteración genética concreta puede explicar gran parte del riesgo. En ELA, los nombres más emblemáticos son:

- **C9orf72** (expansión repetitiva)
- **SOD1**
- **TARDBP** (TDP-43)
- **FUS**

Estos genes no solo “diagnostican”: explican mecanismos. Y en medicina moderna, comprender mecanismo es abrir una puerta terapéutica.

Formas oligogénicas/poligénicas: Aquí, la genética actúa como una balanza: cada variante aporta pocos gramos, pero el conjunto puede inclinar el destino biológico. A menudo interactúa con edad, exposiciones, inflamación, metabolismo y azar celular. La ELA, en esta lectura, se parece menos a un interruptor y más a un regulador de intensidad.

3. Los cuatro grandes genes (y lo que “hacen” en el cuerpo).

A) C9orf72: expansión repetitiva y puente ELA–DFT: Es la causa genética más frecuente de ELA hereditaria en muchas poblaciones de ascendencia europea y, además, un vínculo mayor con demencia frontotemporal (DFT), lo que explica ese continuo clínico donde la ELA puede coexistir con cambios ejecutivos, conductuales o del lenguaje.

Mecanismos: (i) Toxicidad por RNA: el RNA repetitivo “secuestra” proteínas reguladoras. (ii) Dipeptidos repetitivos: productos anómalos que dañan neuronas. (iii) Pérdida de función: alteración de rutas celulares (inmunidad, tráfico vesicular, autofagia).

Implicación clínica: variabilidad extrema. Dos portadores pueden tener cursos distintos (penetrancia incompleta, moduladores genéticos y ambientales).

B) SOD1: estrés oxidativo, proteotoxicidad y la primera terapia dirigida: SOD1 codifica una enzima antioxidante. Algunas mutaciones generan una proteína mal plegada que se vuelve tóxica, alterando proteostasis, mitocondria e inflamación.

Existe una terapia aprobada específicamente para ELA por mutación en SOD1: **tofersen (QALSODY)**, un oligonucleótido antisentido administrado por vía intratecal. Su aprobación acelerada en EE. UU. se basó en la reducción de neurofilamento ligero (NfL) en plasma como marcador de neurodegeneración; la confirmación del beneficio clínico depende de ensayos confirmatorios.

C) TARDBP (TDP-43): el gran regulador del RNA: TDP-43 es un regulador nuclear del metabolismo del RNA. En la mayoría de casos de ELA (incluso sin mutación TARDBP), TDP-43 aparece mal localizada y agregada. Es, por así decirlo, una “firma” patológica común de ELA, con excepciones. Cuando falla TDP-43, fallan múltiples mensajes celulares (RNAs) que sostienen la identidad y supervivencia neuronal. Es una forma de colapso informacional.



D) FUS: RNA, estrés celular y formas de inicio temprano: FUS también participa en rutas de RNA y respuesta al estrés. Algunas mutaciones se asocian a formas de inicio más temprano y progresión rápida, aunque existe heterogeneidad.

4. Penetrancia: tener el gen no siempre significa tener la enfermedad.

Una idea crucial para médicos y familias: una variante patogénica puede tener penetrancia incompleta. Es decir, no todos los portadores desarrollan ELA, y el riesgo puede depender de: (i) Edad (la penetrancia suele aumentar con el tiempo); (ii) Sexo y hormonas (posibles modulaciones); (iii) Otros genes (modificadores); (iv) Exposiciones ambientales; (v) Estado metabólico e inflamatorio; y (vi) Azar biológico (ruido molecular). Esto explica por qué a veces “no hay historia familiar”: puede haber portadores no afectados, diagnósticos antiguos perdidos, o expresiones clínicas diferentes (DFT, parkinsonismo, etc.).

5. Genética compartida con DFT.

La genética ha confirmado que ELA y DFT, en muchos casos, forman un **continuo ALS-FTD**: comparten genes, mecanismos de RNA/proteostasis y, a veces, síntomas. C9orf72 es el ejemplo más claro, pero no el único. Para el clínico, esto obliga a mirar más allá del músculo: evaluación cognitiva/ejecutiva, conducta, lenguaje, y apoyo familiar específico.

6. ¿Qué pruebas genéticas se recomiendan hoy? Del “solo si hay familia” al “ofrecer a todos”.

Durante años se testaba sobre todo a quien tenía clara historia familiar. Ese paradigma está cambiando. En 2023 se publicaron guías de consenso que proponen un marco práctico: ofrecer una prueba genética integral, en un solo paso, para personas con enfermedad de neurona motora/ELA (panel multigénico, exoma o genoma) junto con un método específico para detectar la expansión de C9orf72 (porque muchas técnicas estándar no la captan bien).

Razones clínicas de este cambio:

1. Terapias dirigidas ya existen (SOD1) y vendrán más.
2. Acceso a ensayos clínicos estratificados.
3. Consejería familiar, planificación reproductiva e identificación de riesgo.
4. Mejor clasificación biológica y pronóstica.

7. Cómo se interpreta un resultado genético.

Un informe genético suele incluir categorías como: (i) Patogénica / probablemente patogénica: evidencia fuerte de relación causal. (ii) VUS (variante de significado incierto): “no sabemos todavía”; *no debe* usarse sola para decisiones drásticas. (iii) Benigna/probablemente benigna: sin relación con la enfermedad. Un test genético no siempre da “sí/no”; a veces da “todavía no lo sabemos”. Para el clínico: esto exige prudencia, re-análisis periódico y, cuando es posible, correlación con fenotipo y segregación familiar.

8. Consejo genético: el componente ético-clínico inseparable.

En ELA, la genética tiene un peso emocional y social enorme, porque toca el futuro (riesgo personal y familiar), la incertidumbre (penetrancia), los seguros y discriminación potencial, la reproducción, y la identidad (“¿soy portador?”).

Por eso, las guías insisten en consejo pre y post-test, con explicación clara de limitaciones y escenarios. Y hay un segundo escenario emergente: portadores presintomáticos de variantes de alto riesgo. Se han publicado propuestas de manejo clínico para resultados predictivos patogénicos (cómo seguir, qué biomarcadores considerar, cómo acompañar), precisamente porque el sistema sanitario está entrando en una era donde “saber antes” será cada vez más frecuente.

9. Biomarcadores y genética: cuando el ADN se encuentra con la biología medible.

La genética por sí sola no siempre predice velocidad o patrón de progresión. Por eso, se combinan: (i) Genotipo (qué alteración hay); (ii) Fenotipo (cómo se expresa clínicamente); y (iii) Biomarcadores (qué tan activa está la neurodegeneración). En este triángulo, los neurofilamentos (NfL) han ganado protagonismo como marcador de daño axonal y herramienta de estratificación y seguimiento, con un papel explícito en la vía reguladora de tofersen.



10. El futuro próximo: ELA como conjunto de subenfermedades tratables.

La genética está reescribiendo la ELA en plural:

- ELA-SOD1 (con terapia dirigida ya disponible en algunos sistemas)
- ELA-C9orf72 (diana prioritaria en terapias de RNA y otras estrategias)
- ELA-TDP-43 / RNA-pathies (un marco mecanístico amplio)

La ELA se está transformando en una disciplina de medicina de precisión.

HISTORIA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La historia de la ELA es la historia de cómo la neurología aprendió a mirar el movimiento como un órgano, a reconocer que detrás de un músculo que se apaga hay una red de neuronas que enferma, y a aceptar —con humildad científica— que la precisión diagnóstica y la compasión clínica deben crecer al mismo ritmo. Durante casi dos siglos, la ELA ha sido un territorio donde la medicina ha progresado a saltos: primero se describió el fenómeno, luego se delimitó la entidad, después se refinó el diagnóstico, y solo en las últimas décadas se ha empezado a rozar la causa molecular con terapias dirigidas.

1. Los prolegómenos: antes de que existiera “la ELA” (1824–1860).

En los albores del siglo XIX, la medicina aún no disponía de la noción moderna de “enfermedad neurodegenerativa”. Lo que había eran síndromes: debilidad progresiva, atrofia muscular, parálisis que avanzaba sin fiebre ni lesiones evidentes en otros órganos. En ese clima intelectual aparecen descripciones tempranas compatibles con lo que hoy reconoceríamos como enfermedad de la motoneurona. Entre ellas, se cita con frecuencia una contribución de **Sir Charles Bell** (1824) como antecedente histórico en la caracterización clínica de un cuadro de debilidad progresiva que encaja con el espectro de la ELA.

Poco después, **François-Amilcar Aran** (1850) describió la “atrofia muscular progresiva”, una entidad centrada en la afectación de motoneurona inferior (lo que hoy se considera dentro del espectro de variantes relacionadas con la ELA). Esta etapa fue decisiva: el clínico empezó a intuir que existían enfermedades donde el músculo se consumía por falta de inervación, no por una lesión primaria del músculo.

2. Charcot: cuando el síntoma se casó con la anatomía (1869–1874).

El momento fundacional llega con **Jean-Martin Charcot**. En 1869, Charcot asocia el cuadro clínico con lesiones anatómo-patológicas del sistema motor, y en 1874 consolida el término “amyotrophic lateral sclerosis”. Lo esencial no fue solo poner un nombre: fue demostrar que había una unidad clínica y patológica coherente, que la debilidad, la atrofia y los signos piramidales podían explicarse por degeneración de neuronas motoras y de vías corticoespinales. Desde entonces, la ELA quedó marcada por una doble pertenencia: al laboratorio (lesión) y a la cabecera del enfermo (síntoma). Esta alianza —clínica + patología— sería el molde de la neurología moderna.

3. Variantes y expansión del concepto: la ELA como “familia” (finales del XIX–mediados del XX).

Tras Charcot, la medicina empezó a observar que la enfermedad no se presentaba siempre del mismo modo. Se describieron variantes regionales y fenotipos (por ejemplo, síndromes “*flail arm*” y otros cuadros con distribución selectiva), y se fue consolidando la idea de que bajo el paraguas de ELA convivían formas con predominio de motoneurona inferior, superior o bulbar, con velocidades de progresión variables. En paralelo, los países adoptaron nombres diferentes (ELA, enfermedad de Charcot, “motor neuron disease”), reflejando no tanto discrepancias científicas como tradiciones médicas y lingüísticas.

4. Lou Gehrig y la visibilidad pública: cuando una enfermedad entra en la cultura (1939).

Hay enfermedades que avanzan en silencio hasta que la sociedad les pone un rostro. En Estados Unidos, ese rostro fue **Lou Gehrig**, estrella del béisbol, diagnosticado en 1939. Su despedida pública —el célebre discurso del “hombre más afortunado”— convirtió a la ELA en una palabra conocida fuera de la neurología. Desde entonces, en EE. UU. la enfermedad se asoció popularmente a su nombre (“*Lou Gehrig’s disease*”). Este episodio fue más que una anécdota: inauguró una constante histórica.



La ELA ha avanzado no solo por descubrimientos científicos, sino por pulsos sociales de visibilidad, que empujan financiación, redes asistenciales y apoyo a pacientes.

5. La era de los criterios diagnósticos: ordenar la incertidumbre (1994–2008).

Durante buena parte del siglo XX, diagnosticar ELA era un arte clínico con márgenes amplios: la enfermedad se confundía con imitadores tratables y, a la vez, algunos pacientes se diagnosticaban tarde. La respuesta fue crear criterios consensuados: (i) Criterios de El Escorial (1994), promovidos por la *World Federation of Neurology*, que establecieron un lenguaje común para investigación y clínica: afectación de motoneurona superior e inferior, progresión, diseminación regional y exclusión de otras causas. (ii) Revisión posterior (“*El Escorial revisited*”/*Airlie House*), para mejorar sensibilidad (especialmente de cara a ensayos). (iii) Criterios de Awaji-shima (2008), que reforzaron el valor de la electromiografía, integrando hallazgos electrofisiológicos como equivalentes de signos clínicos de motoneurona inferior en determinados contextos, con el objetivo de diagnosticar antes sin perder especificidad.

Esta etapa histórica no tiene el brillo de un “gen descubierto”, pero cambió la vida real: permitió comparar estudios, homogeneizar ensayos y acortar el camino diagnóstico.

6. La revolución genética: del misterio a los genes (1993–2011).

Si Charcot fue el padre clínico-patológico de la ELA, la genética moderna fue su gran acelerador mecanístico.

1993: SOD1. Rosen y colaboradores vinculan mutaciones en **SOD1** con ELA familiar. Fue un hito: por primera vez se señalaba un gen concreto como puerta de entrada a la fisiopatología molecular.

2006: TDP-43. Neumann y colaboradores muestran que **TDP-43** es una proteína mayor en inclusiones patológicas comunes a ELA y a variantes de degeneración frontotemporal. Esto no fue un simple hallazgo histológico: abrió la era de las proteinopatías y del metabolismo del RNA como núcleo conceptual de la enfermedad.

2011: C9orf72. Dos trabajos clave (**DeJesus-Hernandez** y **Renton**, entre otros) describen la expansión hexanucleotídica en **C9orf72** como causa mayor de ELA/DFT ligada a 9p21. Este descubrimiento soldó definitivamente el concepto de continuo ELA-DFT, cambiando la mirada clínica (atención a cognición y conducta) y la investigación terapéutica (targets de RNA y dipeptidos repetitivos).

La historia genética de la ELA, desde entonces, no ha dejado de crecer. Pero estos tres hitos bastan para entender el cambio de paradigma: la ELA pasó de ser una enfermedad descrita por signos a ser una enfermedad explicada por rutas de proteostasis, RNA, estrés celular e inmunidad neuroglial.

7. Primeros tratamientos modificadores: modestia terapéutica, enorme significado (1995–2017).

Durante décadas, la ELA fue el símbolo de la falta de tratamiento. Por eso, el primer fármaco aprobado tuvo un significado histórico desproporcionado respecto a su magnitud clínica:

- **1995: Riluzol.** Aprobado por la FDA como el primer fármaco para ELA, con beneficio modesto, pero real, en supervivencia/tracheostomía-free survival.
- **2017: Edaravona (Radicava, IV).** Tras más de dos décadas sin nuevas aprobaciones en EE. UU., la edaravona obtuvo aprobación en 2017 (y más tarde formulación oral en 2022). El debate sobre a qué subgrupos beneficia más forma parte de su historia: la ELA obliga a afinar la selección de pacientes y a medir resultados con precisión.

En paralelo, se consolidó una verdad clínica que la historia ha confirmado repetidamente: las unidades multidisciplinarias (respiratorio, nutrición, rehabilitación, logopedia, psicología, cuidados paliativos integrados) pueden cambiar el curso vivencial y, en muchos casos, la supervivencia.

8. El siglo XXI social: de la concienciación al “crowdfunding” biomédico (2014).

En 2014, la *ALS Ice Bucket Challenge* convirtió la ELA en una conversación global, con un impacto recaudatorio masivo (la *ALS Association* reporta 115 millones de dólares para su organización) y un efecto cultural inmediato: millones de personas escucharon por primera vez “ALS/ELA”.



Más allá del titular, el valor histórico del fenómeno fue doble: mostró la capacidad de las redes para financiar ciencia y visibilizar pacientes, y obligó a discutir —con seriedad— cómo traducir grandes donaciones en resultados reproducibles (infraestructura, consorcios, datos abiertos, biobancos, ensayos adaptativos).

9. Terapias dirigidas: tocar la causa molecular (2023–2024).

Un capítulo histórico reciente, ya con aroma de futuro:

- **2023: Tofersen (Qalsody)** para ELA-SOD1. La FDA aprobó tofersen para pacientes con ELA asociada a mutación en SOD1, bajo vía acelerada basada en biomarcadores (reducción de neurofilamento ligero, NfL). Esto inauguró formalmente la era de la ELA estratificada por genotipo con terapia específica.
- **2024: Autorización europea.** La Comisión Europea concedió autorización (bajo condiciones específicas) para Qalsody en la UE, consolidando la transición de “una ELA” a “subenfermedades tratables”.

En la historia de la medicina, estos momentos importan porque cambian el contrato tácito entre enfermedad y ciencia: la pregunta ya no es solo “¿qué es la ELA?”, sino “¿qué tipo de ELA tiene esta persona y qué intervención biológica es posible?”.

10. Cronología esencial:

- **1824:** descripciones clínicas tempranas compatibles con el espectro de la ELA (Bell).
- **1850:** Aran describe la atrofia muscular progresiva (variante motoneurona inferior).
- **1869–1874:** Charcot define clínica y patología; consolida el término “ELA”.
- **1939:** Lou Gehrig y la irrupción cultural de la enfermedad.
- **1994:** criterios de El Escorial (diagnóstico estandarizado).
- **1993–2011:** SOD1 → TDP-43 → C9orf72: la gran trilogía molecular.
- **1995:** Riluzol, primer tratamiento aprobado.
- **2008:** Awaji-shima y el diagnóstico más sensible apoyado en EMG.
- **2014:** Ice Bucket Challenge, financiación y conciencia global.
- **2017:** Edaravona (EE. UU.), nuevo hito terapéutico tras décadas.
- **2023–2024:** Tofersen/Qalsody para ELA-SOD1 (FDA y UE): medicina de precisión en marcha.

EPÍLOGO: LO QUE ENSEÑA ESTA HISTORIA

La historia de la ELA es una lección de método. Primero se nombró la enfermedad (Charcot). Luego se estandarizó su diagnóstico (El Escorial, Awaji). Después se abrió su biología (SOD1, TDP-43, C9orf72). Y finalmente se ha empezado a intervenir sobre su causa en subgrupos (tofersen).

El arco histórico sugiere que el futuro no será una “cura única”, sino un conjunto de soluciones parciales: terapias por genotipo, combinaciones por mecanismo y, siempre, una medicina que cuide la respiración, la nutrición, la comunicación y la dignidad con el mismo rigor con el que mide biomarcadores.

VOCES

Jean-Martin Charcot (1825–1893), neurólogo francés, profesor en la Salpêtrière y fundador de la neurología clínica moderna, dice en *Leçons sur les maladies du système nerveux* (1874): “La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad que destruye el movimiento sin destruir la inteligencia”. Charcot no solo bautizó la ELA; le dio identidad científica. En esta frase, de una sobriedad casi quirúrgica, se anticipa uno de los rasgos más dramáticos de la enfermedad: la disociación entre



cuerpo y mente. La inteligencia permanece intacta mientras el movimiento se desvanece, lo que convierte a la ELA en una de las patologías neurológicas más crueles desde el punto de vista existencial. Esta observación decimonónica sigue siendo clínicamente válida hoy y explica por qué la ELA exige una medicina no solo técnica, sino profundamente ética y compasiva.

Lou Gehrig (1903–1941), jugador profesional de béisbol y miembro del Salón de la Fama de la MLB, en su Discurso de despedida en el Yankee Stadium en 1939, confesaba: “Hoy me considero el hombre más afortunado sobre la faz de la Tierra”. Probablemente la frase más citada en la historia cultural de la ELA. Gehrig, recién diagnosticado, elige una narrativa de gratitud en lugar de resentimiento. Desde el punto de vista médico, esta frase ha sido analizada como un ejemplo paradigmático de resiliencia psicológica frente a enfermedad terminal. Desde el punto de vista social, convirtió la ELA en una realidad visible. Su impacto trascendió el deporte: humanizó la enfermedad y la introdujo en la conciencia colectiva de millones de personas.

Stephen W. Hawking (1942–2018), físico teórico, profesor de la Universidad de Cambridge, en una de sus entrevistas recopiladas en *A Brief History of Time* (1988), declaraba: “Aunque no puedo moverme ni hablar con facilidad, en mi mente soy libre”. Hawking vivió más de 50 años con una forma extremadamente lenta de ELA, lo que desafió todos los pronósticos clínicos. Su frase redefine la discapacidad: el cuerpo puede estar limitado, pero la libertad cognitiva y creativa puede mantenerse intacta. Para la neurología, Hawking es un recordatorio incómodo pero necesario de la heterogeneidad biológica de la ELA; para la sociedad, es la demostración de que la enfermedad no invalida el pensamiento ni la contribución intelectual.

Oliver Sacks (1933–2015), neurólogo y escritor, profesor de la Universidad de Columbia, escribió en *The Man Who Mistook His Wife for a Hat* (1985): “Las enfermedades neurológicas no solo alteran funciones; alteran identidades”. Aunque no se refiere exclusivamente a la ELA, esta frase se aplica a ella con una precisión dolorosa. La ELA transforma la relación del individuo con su cuerpo, con el tiempo y con los demás. Sacks entendía la neurología como una ciencia narrativa: cada enfermedad es una historia vivida. En ELA, esa historia está marcada por la pérdida progresiva del movimiento y por la lucha por preservar la identidad personal frente a la dependencia creciente.

Rita Levi-Montalcini (1909–2012), neurocientífica italiana y Premio Nobel de Medicina en 1986, repetía en sus Conferencias y Ensayos divulgativos de 1999: “El cerebro no envejece: lo que envejecen son nuestras neuronas si dejamos de cuidarlas”. Levi-Montalcini no habló específicamente de ELA, pero su afirmación conecta con uno de los grandes ejes de investigación actual: la vulnerabilidad selectiva de las motoneuronas. La ELA es, en parte, una enfermedad del envejecimiento neuronal acelerado o mal compensado. Esta frase invita a reflexionar sobre prevención, neuroprotección y el papel del entorno celular en la supervivencia neuronal.

Stanley Appel (1945–), neurólogo estadounidense, fundador del *Houston Methodist Neurological Institute*, en las Conferencias internacionales sobre ELA de 2015, decía: “La ELA no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades que comparten un mismo destino clínico”. Esta frase resume el cambio de paradigma contemporáneo. Durante décadas se buscó “la causa” de la ELA; hoy se acepta su heterogeneidad genética y molecular. Esta visión ha abierto la puerta a la medicina de precisión, a terapias dirigidas por genotipo y a la necesidad de abandonar enfoques terapéuticos uniformes. Es una frase clave para entender el presente y el futuro de la investigación en ELA.

Raymond P. Roos (1945–), neurólogo, experto en enfermedades de la motoneurona, en una Editorial para una revista neurológica, en 2010, se lamentaba: “La tragedia de la ELA es que comprendemos cada vez más su biología, pero aún no dominamos su curso clínico”. Roos señala la brecha entre conocimiento y control. La ELA es uno de los campos donde la ciencia ha avanzado de forma espectacular en genética, fisiopatología y biomarcadores, pero donde la traducción clínica sigue siendo limitada. Esta frase refleja la tensión ética entre promesa científica y realidad terapéutica, una tensión especialmente visible para pacientes y familias.



Francis Collins (1950–), genetista, exdirector de los NIH de EE. UU., en uno de sus discursos de 2012 sobre medicina genómica, decía: “Las enfermedades genéticas complejas nos obligan a aceptar que el destino no está escrito en un solo gen”. Aplicada a la ELA, esta afirmación desmonta visiones simplistas. Incluso en casos con mutaciones claras (SOD1, C9orf72), la penetrancia incompleta y la variabilidad clínica muestran que la genética interactúa con ambiente, edad y azar biológico. Esta frase es clave para explicar a pacientes y familias por qué tener un gen no equivale necesariamente a tener la enfermedad.

Margaret Edson (1961–), dramaturga, autora de *Wit*, en una entrevista de 2000 reclamaba: “La medicina necesita más humildad cuando la curación no es posible”. La ELA confronta a la medicina con sus límites. Esta frase es especialmente pertinente en el contexto de cuidados paliativos integrados, planificación anticipada y acompañamiento. Cuando la curación no es posible, la excelencia médica se mide en calidad de vida, comunicación honesta y dignidad, no en la acumulación de intervenciones fútiles.

Atul Gawande (1965–), cirujano, escritor y divulgador, profesor en la Universidad de Harvard, señala en *Being Mortal* (2014): “Nuestro objetivo no debería ser simplemente prolongar la vida, sino preservar aquello que da sentido a vivir”. En la ELA, esta frase adquiere una fuerza especial. Las decisiones sobre ventilación, gastrostomía o soporte vital no son solo técnicas; son existenciales. Gawande aporta un marco ético que ha influido profundamente en la atención moderna de enfermedades neurodegenerativas: preguntar al paciente qué valora, qué teme y qué considera una vida digna.

Paul Farmer (1959–2022), médico y antropólogo, y reconocido activista en salud global, en sus *Ensayos sobre Ética Médica* (2011) hacía una crítica larvada a la incapacidad de los modelos asistenciales: “La verdadera medida de un sistema sanitario es cómo trata a quienes no puede curar”. La ELA es una prueba de estrés para cualquier sistema de salud. Requiere tiempo, coordinación, recursos y humanidad. Esta frase traslada el foco desde el éxito terapéutico al compromiso moral con el paciente crónico y dependiente. En ELA, cuidar bien es, en sí mismo, una forma de excelencia médica.

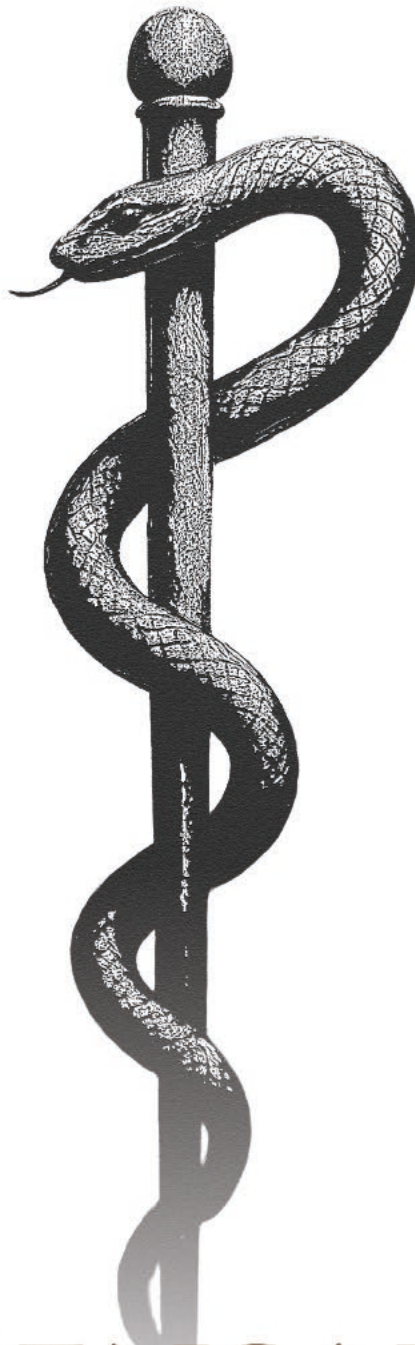
De un paciente anónimo con ELA salió la frase: “No tengo miedo a morir; tengo miedo a dejar de comunicar quién soy”. Esta frase resume uno de los mayores desafíos de la ELA: la pérdida progresiva del habla y del gesto. Desde el punto de vista clínico, subraya la importancia de la logopedia temprana, los sistemas aumentativos de comunicación y la tecnología asistiva. Desde el punto de vista humano, recuerda que la identidad se sostiene en la comunicación y que preservarla es tan importante como tratar el músculo.

REFLEXIÓN FINAL

Las frases sobre la ELA no hablan solo de enfermedad; hablan de condición humana. De límites, de dignidad, de ciencia que avanza lentamente y de personas que, aun perdiendo el movimiento, conservan pensamiento, emoción y voluntad. En ese espacio —entre la neurona que muere y la conciencia que resiste— se sitúa el verdadero desafío de la ELA para la medicina y para la sociedad.

RAMÓN CACABELOS

CATEDRÁTICO DE MEDICINA GENÓMICA



EL MENSAJERO DE ASCLEPIO

FOLIA UNIVERSALIS