

Nº19 – 2 Marzo 2026

EL MENSAJERO DE ASCLEPIO

FOLIA UNIVERSALIS



LA INCERTIDUMBRE DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Ramón Cacabelos



CUANDO EL SISTEMA INMUNE SE EQUIVOCA DE ENEMIGO

La Esclerosis Múltiple (EM) es, en esencia, una tragedia biológica del reconocimiento: un sistema inmunitario entrenado para distinguir “lo propio” de “lo ajeno” confunde piezas íntimas del sistema nervioso central (SNC) con un invasor. El resultado no es un incendio uniforme, sino una geografía irregular de lesiones, cicatrices y silencios eléctricos: placas que aparecen en la sustancia blanca y gris, en nervio óptico, tronco encefálico, cerebelo y médula espinal; áreas donde la conducción nerviosa se enlentece o se interrumpe, como si el cableado de la conciencia perdiera su aislamiento. Pero reducir la EM a “desmielinización” sería narrar solo la primera capa. La EM moderna se entiende mejor como una enfermedad inmunomediada con dos grandes hilos que se entrelazan: (i) Inflamación (brotes, actividad lesional, realce con gadolinio, recaídas) y (ii) Neurodegeneración (pérdida axonal, atrofia cerebral, progresión de discapacidad).

Ese doble hilo explica por qué la clínica puede ser fulminante en algunos y sigilosa en otros; por qué la resonancia puede “gritar” en un paciente casi asintomático, o permanecer extrañamente sobria mientras el cuerpo aprende, lentamente, nuevas limitaciones.

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica del SNC caracterizada por inflamación, desmielinización, daño axonal y gliosis, con un curso clínico que puede ser recurrente (con brotes) o progresivo (con empeoramiento gradual), y con una heterogeneidad notable en presentación, gravedad y respuesta terapéutica.

La EM no solo “afecta” al cerebro: reconfigura biografías. En edades donde se consolidan proyectos vitales (frecuentemente entre la segunda y cuarta décadas), la EM introduce incertidumbre: fatiga invisible, fluctuación, síntomas sensitivos extraños, diplopía, torpeza, urgencia urinaria, niebla cognitiva. Y, sin embargo, también es una enfermedad donde la medicina contemporánea ha ganado terreno: el arsenal de terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs) ha transformado el pronóstico de muchas formas remitentes, especialmente cuando se trata temprano y con ambición terapéutica.

EPIDEMIOLOGÍA

Carga global. Las estimaciones globales han mostrado un incremento del número de personas con EM en la última década. El *Atlas of MS* informa alrededor de 2.9 millones de personas viviendo con EM (cifras recientes), reflejando tanto mejor supervivencia y diagnóstico como variaciones geográficas y desigualdades de acceso.

La EM presenta gradientes por latitud (clásicamente mayor prevalencia en latitudes altas), aunque hoy sabemos que los patrones son modulados por migración, etnicidad, urbanización, hábitos (tabaco), obesidad, vitamina D, infecciones virales y acceso diagnóstico. En países de alta prevalencia, la EM se ha convertido en una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes.

Europa y España. Europa occidental figura entre las regiones con mayor prevalencia. En España, estudios recientes han estimado del orden de ~61.753 casos y una prevalencia cruda aproximada de ~132 por 100.000, con predominio femenino (razón mujer:hombre ~2:1) y un posible gradiente geográfico.

Sexo, edad, y tendencias. La EM es más frecuente en mujeres, especialmente en formas remitentes. Inicio típico en adultos jóvenes; existen formas pediátricas y diagnósticos tardíos. El aumento de prevalencia se asocia a mejor detección (RM), criterios diagnósticos más sensibles, y mayor supervivencia; además, factores de estilo de vida y ambientales podrían influir en incidencia real.



CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO: UNA ETIOLOGÍA POR CAPAS

Hablar de “la causa” de la EM es como buscar un único culpable en una ciudad compleja. La evidencia favorece un modelo **multifactorial**: predisposición genética + desencadenantes ambientales + eventos inmunológicos.

Genética: predisposición, no destino. La EM no es mendeliana en la gran mayoría de los casos. La genética aporta susceptibilidad: variantes del sistema HLA (clásicamente HLA-DRB1*15:01) y múltiples loci inmunorreguladores. La heredabilidad existe, pero no dicta; predispone.

Infecciones: el papel de EBV. Entre los factores ambientales, la asociación más robusta en las últimas décadas es con virus Epstein-Barr (EBV). El vínculo sugiere que la infección (y su respuesta inmunitaria) puede actuar como “interruptor” en personas predispuestas, favoreciendo autoinmunidad y fenómenos de mimetismo o disfunción de memoria B.

Vitamina D y luz solar. Niveles bajos de vitamina D y menor exposición solar se han relacionado con mayor riesgo, coherente con gradientes latitudinales y con la inmunomodulación de esta vía.

Tabaquismo y obesidad. El tabaco aumenta riesgo y puede empeorar evolución. La obesidad en adolescencia también se asocia con mayor probabilidad de desarrollar EM, probablemente por inflamación sistémica, adipocinas y cambios inmunometabólicos.

Sexo, hormonas y transiciones vitales. La biología sexual influye: mayor susceptibilidad femenina, posibles modulaciones por embarazo (a menudo disminuye actividad inflamatoria durante la gestación) y fenómenos posparto. La menopausia y el envejecimiento se asocian a cambios en inflamación y progresión.

FISIOPATOLOGÍA: DEL BROTE VISIBLE A LA PROGRESIÓN SILENCIOSA

La lesión “clásica”: desmielinización inflamatoria. En las formas remitentes, predomina la inflamación focal con infiltración inmunitaria y daño de mielina. La mielina, producida por oligodendrocitos, permite conducción saltatoria eficiente; cuando se pierde, aparecen síntomas neurológicos que pueden fluctuar según inflamación, temperatura, fatiga y compensación cortical.

Linfocitos B y T: cooperación patógena. La EM contemporánea reconoce un papel central de células B, no solo como productoras de anticuerpos, sino como presentadoras de antígeno y moduladoras de la respuesta T. Esto explica el éxito clínico de terapias anti-CD20 (depleción de B) en múltiples formas de EM.

Microglía y astrogliá: inmunidad intrínseca del SNC. El SNC no es un “santuario inmunológico” pasivo: microglía y astrocitos participan activamente. La microglía puede sostener inflamación crónica; los astrocitos pueden amplificar o contener daño según contexto. En la progresión, la inflamación compartimentalizada (meníngea/perivascular) y la activación glial persistente adquieren protagonismo.

Daño axonal y neurodegeneración. El gran determinante de discapacidad a largo plazo es el daño axonal y la pérdida neuronal. Incluso cuando la inflamación focal se controla, puede persistir neurodegeneración. La atrofia cerebral y la pérdida de volumen reflejan esa dimensión: la EM no es solo “placas”; es también pérdida de reserva neurológica.

Remielinización: la promesa incompleta. El SNC posee capacidad parcial de remielinización (células precursoras de oligodendrocitos). Sin embargo, con el tiempo, el microambiente inflamatorio, la cicatriz glial y el agotamiento de mecanismos reparativos limitan esa recuperación.



FENOTIPOS CLÍNICOS Y EVOLUCIÓN

Formas clínicas principales:

- **EM remitente-recurrente (RRMS):** brotes con recuperación total o parcial.
- **EM secundaria progresiva (SPMS):** tras fase remitente, aparece progresión sostenida con o sin brotes.
- **EM primaria progresiva (PPMS):** progresión desde el inicio, con menor actividad inflamatoria focal aparente en algunos casos.

La clasificación moderna incorpora la noción de “actividad” (brotes y/o actividad RM) y “progresión” (empeoramiento confirmado), porque la biología no obedece siempre a compartimentos rígidos.

Síntomas cardinales:

- **Óptico:** neuritis óptica (dolor ocular con movimientos, pérdida visual).
- **Tronco encefálico/cerebelo:** diplopía, vértigo, ataxia, disartria.
- **Médula:** debilidad, espasticidad, alteraciones sensitivas, trastornos esfinterianos.
- **Cognición y afecto:** enlentecimiento, atención, memoria de trabajo; depresión/ansiedad reactivas o biológicas.
- **Fatiga:** a menudo desproporcionada, con componente neuroinmunológico y de sueño.

DIAGNÓSTICO

La EM se diagnostica integrando clínica, RM y estudios complementarios, buscando evidencias de diseminación en el espacio (DIS) y en el tiempo (DIT), y excluyendo diagnósticos alternativos.

Criterios de McDonald y su revisión reciente. Los criterios de McDonald han evolucionado para permitir diagnóstico más temprano manteniendo especificidad. Una revisión reciente (2024), publicada posteriormente, propone un enfoque unificado para cursos remitentes o progresivos e incorpora avances en biomarcadores y topografía, incluyendo el nervio óptico como localización adicional y el uso de marcadores como *kappa free light chains* (kFLC) en LCR como evidencia de apoyo cuando está disponible.

El diagnóstico “temprano” no debe confundirse con diagnóstico “precipitado”. En EM, equivocarse significa tratar una enfermedad que no existe o retrasar una que sí progresa; por eso la precisión diferencial es una obligación ética.

Resonancia magnética. La RM revela lesiones típicas: periventriculares, yuxtacorticales/corticales, infratentoriales y medulares. El realce con gadolinio sugiere actividad inflamatoria reciente. La RM también es esencial para seguimiento (nuevas lesiones, actividad silenciosa).

Marcadores de imagen en auge (según centros): signo de vena central (CVS), lesiones paramagnéticas en anillo, etc., útiles para diferenciar EM de mimetismos en contextos seleccionados.

Líquido cefalorraquídeo (LCR).

- **Bandas oligoclonales (BOC):** evidencia de síntesis intratecal de IgG; ayuda en casos clínicos/radiológicos no concluyentes.
- **kFLC:** biomarcador alternativo/adjuvante en algunos algoritmos modernos (según disponibilidad).

Potenciales evocados y exploración funcional. Los potenciales evocados (visuales, somatosensoriales) pueden evidenciar desmielinización subclínica, útiles en escenarios específicos.

Diagnóstico diferencial. Entre los grandes imitadores: neuromielitis óptica (AQP4), enfermedad asociada a MOG, vasculitis, sarcoidosis neurológica, infecciones, déficit B12, leucodistrofias, migraña con lesiones inespecíficas, *small vessel disease*, etc. En edades mayores, comorbilidades vasculares complican interpretación; de ahí la importancia de criterios actualizados y juicio clínico.



TRATAMIENTO: TRES FRENTES (BROTE, CURSO, SÍNTOMAS)

El tratamiento actual de la EM se sostiene sobre un principio: reducir actividad inflamatoria temprano para preservar tejido neural y reserva funcional, sin ignorar la calidad de vida cotidiana.

Tratamiento del brote agudo:

- **Corticoides a altas dosis** (p.ej., metilprednisolona IV u oral equivalente) para acortar duración/intensidad del brote.
- **Plasmaféresis / recambio plasmático** en brotes severos refractarios, especialmente con afectación significativa.

Los esteroides no “curan” la EM: **modulan el episodio**, no el curso.

Terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs):

Las DMTs reducen brotes, actividad RM y, en distintos grados, acumulación de discapacidad. Se eligen según actividad, pronóstico, comorbilidades, embarazo, riesgos infecciosos, JC virus (si procede), adherencia y preferencias.

Familias (visión funcional):

1. **Moduladores de primera línea/actividad moderada** (según país y guías): interferones, glatirámico, teriflunomida, dimetil fumarato/diroximel fumarato, etc.
2. **Alta eficacia:** anti-CD20 (p.ej., ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab), natalizumab, alemtuzumab, cladribina, moduladores S1P (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod), entre otros.
3. **Estrategias de inducción vs escalada:** iniciar con alta eficacia en enfermedad agresiva o escalar progresivamente.

En Europa, guíasECTRIMS/EAN han orientado estrategias de eficacia/seguridad y manejo de respuesta subóptima, embarazo y riesgos.

Novedades recientes relevantes (ejemplos):

- La innovación terapéutica continúa, con mejoras en formulaciones y vías de administración. En 2025 se informó la **aprobación por FDA de una formulación subcutánea de ocrelizumab** (Ocrevus Zunovo), diseñada para administración más breve manteniendo pauta semestral, ampliando opciones logísticas para pacientes y centros.
- También se vigilan desarrollos en fármacos en investigación (p. ej., inhibidores de BTK), con resultados mixtos en ensayos y decisiones regulatorias en curso.

La tendencia conceptual es clara: atacar la biología relevante (B-cells, tráfico linfocitario, señalización) y, cada vez más, aspirar a terapias que también impacten la progresión y promuevan reparación.

Tratamiento sintomático y rehabilitación:

La EM se vive tanto en la RM como en la cocina, en la escalera, en el cansancio que no se ve.

- **Espasticidad:** fisioterapia, baclofeno/tizanidina, toxina botulínica en casos focales, abordajes multimodales.
- **Dolor neuropático:** gabapentinoides, antidepresivos duales, etc., individualizando.
- **Fatiga:** higiene del sueño, ejercicio pautado, manejo de temperatura, tratamiento de depresión/anemia/apnea si existen; algunos fármacos se emplean en casos seleccionados.
- **Vejiga:** antimuscarínicos/beta-3 agonistas, cateterismo intermitente si precisa, urología funcional.
- **Cognición:** neurorehabilitación, estrategias de compensación, manejo de ansiedad y sueño.
- **Ejercicio y terapia ocupacional:** preservan función, autonomía y autoestima; son medicina de base.



Tratamiento de formas progresivas:

En PPMS y SPMS, el objetivo es frenar progresión, tratar actividad inflamatoria cuando existe y reforzar rehabilitación. El control de comorbilidades (vascular, metabólica), sueño, depresión y dolor puede cambiar la trayectoria funcional tanto como la farmacología.

PREVENCIÓN: LO POSIBLE, LO PRUDENTE Y LO PROMETEDOR

En EM, “prevención” tiene varios significados:

- 1. Prevención primaria (reducir riesgo antes de la enfermedad).** No existe una vacuna “anti-EM”, pero sí estrategias plausibles de reducción de riesgo poblacional: Evitar tabaco; prevenir/tratar obesidad en adolescencia; optimizar vitamina D (con criterio médico, evitando excesos); y promover actividad física, sueño y salud mental. A escala social, el acceso temprano a neurología y RM también “previene” discapacidad, aunque no prevenga aparición.
- 2. Prevención secundaria (evitar daño tras el primer evento).** En síndromes clínicamente aislados (CIS) o situaciones radiológicas de riesgo, la valoración experta decide si iniciar DMTs para reducir conversión o actividad, según perfiles pronósticos y guías.
- 3. Prevención terciaria (reducir discapacidad y complicaciones).**
 - Rehabilitación precoz y sostenida.
 - Prevención de caídas, osteoporosis, infecciones urinarias.
 - Vacunación según recomendaciones para pacientes inmunomodulados (individualizando).
 - Salud cardiovascular: el cerebro con EM no debería cargar además con un daño vascular prevenible.

GENÉTICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Poligenicidad, HLA, regulación inmunitaria y neuroinmunidad del SNC:

1. La idea central: la EM no “se hereda”, se predispone. La esclerosis múltiple (EM) es, genéticamente, un ejemplo canónico de enfermedad compleja: no responde a un gen “culpable” único, sino a la suma (y a la interacción) de centenares de variantes, cada una con efecto pequeño o moderado, que sesgan el equilibrio inmunológico hacia la autoinmunidad y, en determinados contextos ambientales, facilitan el salto desde la predisposición silenciosa a la enfermedad clínica. Esta arquitectura se denomina poligénica: el riesgo emerge por agregación de señales, como una tormenta que no depende de una sola nube.

La consecuencia intelectual de este hecho es importante: La genética explica una parte de la susceptibilidad, pero rara vez determina el destino. La biología causal reside menos en “proteínas rotas” y más en regulación de la respuesta inmune, en especial en cómo y cuándo los genes se expresan en tipos celulares concretos.

2. Magnitud y forma del riesgo genético: lo que nos enseñaron los GWAS. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado ~233 variantes comunes asociadas a riesgo de EM (números que se citan ampliamente en síntesis recientes): aproximadamente 32 en la región del HLA/MHC y alrededor de 201 fuera de ella.

Dos matices merecen subrayarse: (i) La mayoría de estas variantes no cambia aminoácidos: se localizan en regiones no codificantes, modulando enhancers/promotores, accesibilidad cromatínica y redes de transcripción. Es decir, son variantes que “mueven el dial” de la inmunidad más que romper una pieza. (ii) El HLA no es una señal más: es un continente genético. En muchas cohortes, el alelo HLA-DRB1*15:01 confiere un incremento de riesgo de aproximadamente tres veces en portadores (al menos una copia), convirtiéndose en el factor genético común más influyente.

3. El HLA/MHC: el corazón inmunogenético de la EM. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, región HLA en humanos) gobierna la presentación de antígenos a linfocitos T. Dicho de forma sencilla: determina qué “fragmentos” se enseñan al sistema inmune como potencial amenaza. Si el



“catálogo” de presentación favorece ciertos péptidos (por ejemplo, derivados de proteínas mielínicas o de patógenos que imitan lo propio), aumenta la probabilidad de respuestas autorreactivas.

En EM, la señal más consistente es HLA-DRB1*15:01, en el contexto de haplotipos HLA específicos. Su influencia no actúa en vacío: el HLA interactúa con el entorno (tabaco, vitamina D, infecciones), modulando el umbral de activación inmune.

Los efectos de determinados alelos HLA pueden variar por ancestría y región (diferentes frecuencias alélicas, LD, y contextos ambientales). Estudios recientes en poblaciones no europeas y regionales siguen refinando qué variantes son universales y cuáles son contextuales.

Interacciones HLA–genes (epistasias). Además de ambiente, existen interacciones gen-gen. Un ejemplo explorado es la interacción entre HLA-DRB1*15:01 y genes de inmunorregulación/fagocitosis como MERTK en fenotipos y rasgos inmunológicos relacionados con EM.

4. Los loci no-HLA: la EM como enfermedad de circuitos inmunológicos. Si el HLA es la puerta de entrada, los loci no-HLA son el entramado de pasillos y habitaciones donde se decide el curso: activación, memoria, tolerancia, migración y persistencia.

Los análisis de mapas genómicos y rutas (incluyendo los del *International MS Genetics Consortium*, IMSGC) convergen en vías como: (i) Activación y diferenciación de linfocitos T (incluyendo balance Th1/Th17/Treg). (ii) Biología de células B (activación, memoria, presentación antigénica). (iii) Señalización de citoquinas (p. ej., ejes IL-2/IL-7 y redes relacionadas). (iv) NF- κ B, interferón- γ y nodos de inflamación crónica. (v) Tráfico leucocitario y adhesión/migración hacia el SNC. Estas conclusiones se apoyan en grandes mapas genéticos y trabajos de síntesis sobre poligenicidad en EM.

Una señal GWAS indica una región; no siempre identifica la variante causal. El fine-mapping moderno integra LD, epigenómica y eQTL para priorizar variantes plausiblemente causales y sus genes diana. Estudios recientes han intentado sistematizar variantes potencialmente causales en loci conocidos de EM, justamente para traducir asociación estadística en mecanismo molecular.

5. ¿En qué células “vive” la genética de la EM? Durante años se dijo: “la genética de la EM es inmune”. Hoy la frase es cierta, pero incompleta: la genética de la EM está enriquecida en subtipos inmunes concretos y, dentro del SNC, especialmente en microglía.

Un trabajo integrando perfiles epigenéticos y genéticos mostró que las asociaciones GWAS de EM se enriquecen de forma notable en regiones regulatorias activas de células B (incluida memoria) y monocitos, y en el compartimento del SNC en microglía más que en neuronas u oligodendrocitos maduros (al menos en el marco de esas anotaciones y datasets).

La implicación conceptual es potente: La susceptibilidad genética no señala tanto “mielina” como neuroinmunidad: interacción entre sistema inmune periférico y guardianes inmunes del SNC. Esto encaja con la eficacia clínica de terapias dirigidas a células B (anti-CD20), aunque la genética no “pruebe” tratamientos: sugiere qué engranajes son relevantes.

6. Variantes raras, agregación familiar y el “segundo piso” de la heredabilidad. La EM es principalmente poligénica por variantes comunes, pero existe un “segundo piso” formado por variantes raras (a veces con mayor efecto) que pueden contribuir en subgrupos, especialmente en EM familiar.

Un estudio de 2025 evaluó carga de variantes raras patogénicas predichas en genes asociados por GWAS y halló sobre-representación en cohorte de EM familiar frente a controles, sugiriendo que, al menos en algunos linajes, la rareza genética puede sumarse a la poligenicidad común. Al mismo tiempo, el IMSGC ha mostrado (en trabajos previos ampliamente citados) que una fracción de heredabilidad puede explicarse por variantes de baja frecuencia en regiones codificantes, conectadas con homeostasis Treg y señalización inflamatoria.

7. Cromosoma X, dimorfismo sexual y un rompecabezas incompleto. La EM muestra un claro predominio femenino en formas remitentes. Parte puede ser ambiental/hormonal/inmunológico, pero existe interés persistente por contribuciones genéticas ligadas al sexo, incluyendo variantes en X y regulación epigenética dependiente de hormonas. En el mapa genético de referencia del IMSGC



se menciona una señal en cromosoma X, recordándonos que el paisaje genético no se limita a autosomas y HLA. Aquí la ciencia es prudente: el dimorfismo sexual probablemente emerge de interacciones (hormonas–epigenoma–microbioma–inmunidad–genes), más que de un único locus.

8. Genética del riesgo vs genética de la gravedad: dos historias distintas. Un hallazgo repetido en EM es que los genes que aumentan susceptibilidad no necesariamente predicen severidad. Durante tiempo, GWAS de severidad no encontraban las mismas señales que los GWAS de riesgo.

El IMSGC reseña un GWAS de severidad (Nature 2023) que identificó una asociación en el locus DYSF–ZNF638 con impacto sobre tiempo hasta necesitar ayuda para caminar en homocigotos del alelo de riesgo (en esa métrica específica). Estudios posteriores y análisis en cohortes clínicas han explorado cómo genotipos de severidad se comportan en la práctica y qué replicabilidad/efecto clínico real tienen.

Interpretación biológica (con cautela):

- El inicio de EM puede depender más de umbrales inmunitarios (HLA + redes periféricas).
- La acumulación de discapacidad podría depender más de resiliencia del SNC, reparación/remielinización, neurodegeneración y “inflamación compartimentalizada”.

9. Interacción genes–ambiente: cuando el gen necesita un contexto para expresarse. La genética en EM no opera como un interruptor, sino como un sesgo. El ambiente decide si el sesgo se traduce en fenotipo. Un ejemplo clásico y bien estudiado es la interacción entre HLA–DRB1*15:01 y factores ambientales como tabaco, además de otras capas (obesidad, vitamina D), en la etiología de EM. Estas interacciones ayudan a explicar por qué la misma predisposición genética no produce la misma incidencia entre poblaciones o generaciones.

10. Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS): promesa, límites y ética. Las *polygenic risk scores* resumen, en un número, la carga de variantes de riesgo. En EM, pueden: (i) discriminar riesgo relativo a nivel poblacional, (ii) ayudar en investigación (estratificación, fenotipos intermedios), y (iii) eventualmente apoyar decisiones en contextos de alto riesgo (p. ej., familiares, biomarcadores, radiología incidental), pero hoy su utilidad clínica individual aún es limitada por diferencias de ancestría (transferibilidad), tamaño de efecto insuficiente para “diagnosticar”, y riesgo de malinterpretación.

Iniciativas y notas divulgativas científicas recientes discuten cómo la arquitectura poligénica puede informar PRS más robustas y multi-ancestría, aunque el salto a clínica requiere validación y marcos éticos claros.

11. Epigenética y genética regulatoria: la EM como enfermedad de enhancers. La mayoría de variantes GWAS apuntan a regiones reguladoras activas en células inmunes y microglía. Esto significa que el “mecanismo” típico no es una proteína alterada, sino una alteración en el programa de activación: cuándo se activa un gen, cuánto se expresa, en qué estado celular y bajo qué estímulos.

Trabajos integrativos han usado cromatina abierta (ATAC–seq), anotaciones de enhancers y marcos como H–MAGMA para conectar variantes con genes diana por tipo celular, reforzando la idea de firmas compartidas y específicas (B cells vs monocytes vs microglía).

12. Traducción clínica: qué puede (y qué no puede) prometer la genética hoy.

Lo que sí aporta ya:

- **Comprensión causal:** prioriza ejes inmunológicos (B–cells, microglía, señalización) que coinciden con dianas terapéuticas eficaces.
- **Estratificación científica:** ayuda a definir endofenotipos y mecanismos (p. ej., síntesis intratecal de IgG y su base genética).
- **Diseño de fármacos:** la genética regulatoria sugiere nodos más “causales” y menos epifenoménicos.



Lo que aún no puede prometer (sin exageración):

- Predecir con alta certeza **quién** desarrollará EM solo con ADN.
- Predecir de forma robusta **qué tratamiento** funcionará mejor para un individuo basándose solo en genotipo (farmacogenómica en EM está en crecimiento, pero aún no es equivalente a oncología molecular).
- Determinar con precisión individual la **severidad futura** (aunque avanza la genética de severidad, la incertidumbre sigue siendo alta).

13. Horizonte 2026+: hacia una genética verdaderamente mecanística. El futuro próximo no consiste en “más loci”, sino en mejor causalidad: (i) GWAS multi-ancestría para romper sesgos y refinar fine-mapping. (ii) Integración con single-cell multi-omics (cromatina + RNA + proteínas) en B cells y microglía para mapear la ruta variante → enhancer → gen → estado celular → fenotipo. (iii) Separar genéticas de susceptibilidad, actividad inflamatoria, neurodegeneración y reparación/remielinización (la EM como consorcio de procesos, no como etiqueta única). (iv) Modelos funcionales (CRISPR, organoides, modelos de microglía/oligodendroglía) para cerrar el círculo de causalidad.

LA GENÉTICA COMO BRÚJULA, NO COMO SENTENCIA

La genética de la EM ha revelado algo más que una lista de loci: ha revelado la lógica de la enfermedad. La EM no es un accidente aislado del tejido nervioso, sino una disfunción de identidad inmunológica —sostenida por un genoma que inclina la balanza— y modulada por el entorno y el tiempo. El HLA abre la puerta; cientos de variantes reguladoras reorganizan el interior; células B y microglía ejecutan capítulos decisivos; y, en paralelo, el SNC paga la factura en forma de pérdida axonal y reserva.

HISTORIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La historia de la esclerosis múltiple (EM) es la historia de un lento aprendizaje del sistema nervioso sobre sí mismo. No es solo una crónica de descubrimientos médicos, sino un espejo del desarrollo de la neurología moderna, de la inmunología, de la neuroimagen y, en última instancia, de la relación ética entre ciencia y sufrimiento humano. Durante siglos, la EM fue una enfermedad sin nombre, reconocible solo por sus huellas clínicas dispersas: una marcha inestable, una visión que se apaga y reaparece, una debilidad caprichosa, una fatiga incomprensible. Hoy, en cambio, es uno de los paradigmas de la neuroinmunología contemporánea.

Narrar la historia de la EM es recorrer el tránsito desde la observación clínica artesanal hasta la medicina de precisión, desde la autopsia como única verdad hasta la resonancia magnética como ventana viva del cerebro, desde el nihilismo terapéutico hasta un arsenal de tratamientos modificadores de la enfermedad. Pero también es recordar a los pacientes anónimos y a los médicos pioneros que, sin saberlo, sentaron las bases de una revolución científica.

1. Antecedentes premodernos: la enfermedad sin nombre (siglos XIV–XVIII). Antes de existir como entidad médica, la EM existió como **experiencia humana**. En diarios personales, cartas y crónicas se describen casos compatibles con EM: jóvenes que desarrollaban debilidad progresiva, temblores, alteraciones visuales fluctuantes, dificultades para caminar, a veces con remisiones parciales.

Uno de los testimonios más citados es el de **Santa Lidwina de Schiedam** (1380–1433), una mujer holandesa que, tras una caída, desarrolló síntomas neurológicos progresivos durante décadas: dolor, parálisis, ceguera intermitente. Aunque sería anacrónico diagnosticarla con certeza, su historia ilustra cómo la EM pudo ser interpretada durante siglos como castigo divino, histeria o decadencia moral.

En esta etapa premoderna no existía neurología como disciplina. Las enfermedades crónicas del sistema nervioso se confundían entre sí. La autopsia era rara y culturalmente limitada. El lenguaje médico carecía de categorías para describir lesiones diseminadas en el SNC. La EM era, en esencia, invisible para la ciencia, aunque devastadoramente visible para quien la padecía.



2. Siglo XIX: nacimiento de la neurología y descubrimiento de la EM.

Jean-Martin Charcot y el acto fundacional (1868). La historia científica de la esclerosis múltiple comienza de manera formal con **Jean-Martin Charcot** (1825–1893), neurólogo francés y fundador de la neurología clínica moderna. En 1868, Charcot describió de forma sistemática una nueva entidad a la que denominó *sclérose en plaques disséminées*. Charcot integró tres elementos revolucionarios: (i) Correlación clínico-patológica: síntomas en vida y lesiones en autopsia. (ii) Topografía lesional: placas múltiples diseminadas en cerebro y médula. (iii) Tríada clínica clásica: Nistagmo, Temblor intencional y Habla escandida. Aunque hoy sabemos que esta tríada no es universal, su formulación permitió separar la EM de otras enfermedades neurológicas degenerativas y vasculares. Charcot entendió que se trataba de una enfermedad crónica, fluctuante, con lesiones múltiples y diseminadas y no puramente degenerativa. Este fue el acto fundacional: la EM adquiría identidad científica.

3. Finales del siglo XIX y comienzos del XX: descripción clínica y nihilismo terapéutico. Tras Charcot, otros neurólogos europeos ampliaron la caracterización clínica. **Wilhelm Erb** (Alemania), **Joseph Babinski** (Francia), y **Sir William Gowers** (Reino Unido), describieron cursos remitentes y progresivos, afectación visual (neuritis óptica), alteraciones sensitivas y motoras, y trastornos esfinterianos. Sin embargo, el conocimiento fisiopatológico era limitado. No se comprendía el origen de las lesiones, y la ausencia de tratamientos eficaces llevó a una actitud de pesimismo terapéutico. La EM se consideraba incurable y progresiva, con escasas opciones más allá del alivio sintomático. La neurología observaba, clasificaba... pero no podía intervenir.

4. Primera mitad del siglo XX: hipótesis infecciosas y degenerativas. Entre 1900 y 1950, la EM fue objeto de múltiples interpretaciones etiológicas: (i) Teorías infecciosas (virus lentos, bacterias ocultas). (ii) Teorías vasculares. (iii) Teorías degenerativas primarias. La ausencia de marcadores diagnósticos y la imposibilidad de estudiar el cerebro en vivo condenaban a la EM a una medicina post-mortem. Aun así, se produjeron avances clave: Mejora de técnicas histopatológicas, identificación de desmielinización como rasgo central, y reconocimiento del daño axonal (aunque infravalorado durante décadas). La EM comenzaba a perfilarse como una enfermedad de la mielina, pero aún no se comprendía por qué el organismo atacaba su propio sistema nervioso.

5. El giro inmunológico: segunda mitad del siglo XX. Tras la Segunda Guerra Mundial, el desarrollo de la inmunología transformó la comprensión de la EM. Experimentos con encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) en animales demostraron que era posible inducir una enfermedad similar mediante respuesta inmune contra proteínas mielínicas.

Esto consolidó la idea de la EM como enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos, dirigida contra componentes del SNC. El sistema inmune dejaba de ser defensor para convertirse en agresor equivocado.

El descubrimiento de las bandas oligoclonales de IgG en el LCR fue un hito diagnóstico. Por primera vez, se disponía de un marcador biológico indirecto de inflamación intratecal crónica. La EM empezaba a ser reconocible en vida, no solo tras la muerte.

6. La revolución diagnóstica. Hasta los años 70, la EM era un diagnóstico incierto, basado en la evolución clínica y la exclusión de otras enfermedades. El error diagnóstico era frecuente. La introducción de la resonancia magnética (RM) en los años 80 supuso un cambio radical: Visualización directa de lesiones desmielinizantes, identificación de lesiones subclínicas y seguimiento de actividad inflamatoria. La EM se convirtió en una enfermedad visible.

Desde los criterios de **Poser** hasta los sucesivos criterios de **McDonald**, el diagnóstico se refinó para demostrar diseminación en el espacio y diseminación en el tiempo. La historia clínica, la RM y el LCR se integraron en un modelo diagnóstico coherente y reproducible.

7. La revolución terapéutica. Durante más de un siglo, no existieron tratamientos capaces de modificar el curso de la EM. Solo se trataban los brotes con corticoides y los síntomas de forma paliativa. La aprobación del interferón beta-1b marcó el inicio de la era de las terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs). Por primera vez, se demostró que era posible reducir la frecuencia de brotes, disminuir la actividad inflamatoria y retrasar la acumulación de discapacidad. Desde entonces, el desarrollo terapéutico ha sido vertiginoso:



- Glatirámico
- Anticuerpos monoclonales
- Moduladores de receptores inmunes
- Terapias dirigidas a células B

La EM pasó de ser incurable a tratada activamente, especialmente en fases tempranas.

8. Siglo XXI: la EM como enfermedad compleja y heterogénea. En la actualidad, la EM se concibe como una enfermedad neuroinmunológica con componente inflamatorio y neurodegenerativo, genéticamente poligénica e influida por el ambiente y el estilo de vida.

Se reconoce la importancia de: (i) Daño axonal temprano. (ii) Atrofia cerebral. (iii) Progresión independiente de brotes. (iv) Microglía y astrocitos. (v) Neuroprotección y remielinización. La investigación ya no se centra solo en frenar brotes, sino en preservar el cerebro.

9. Dimensión humana e histórica. La historia de la EM no es solo científica. Es también historia del estigma, historia de la invisibilidad e historia de la resiliencia. Pacientes que durante décadas fueron considerados perezosos, histéricos o exagerados hoy encuentran validación clínica y social. Asociaciones de pacientes, movimientos de *advocacy* y divulgación han transformado la percepción pública de la enfermedad.

La historia de la esclerosis múltiple es un viaje desde la oscuridad clínica hasta la luz parcial del conocimiento, desde la autopsia al biomarcador, desde la resignación a la intervención temprana. No es una historia cerrada: es una narración en curso.

Cada avance —Charcot, la RM, la inmunología, los tratamientos— ha sido un acto de humanización: comprender mejor para tratar mejor, tratar mejor para vivir mejor. La EM sigue siendo una enfermedad grave y compleja, pero su historia demuestra una verdad fundamental de la medicina: cuando la ciencia escucha al paciente y observa con rigor, el destino deja de ser inamovible.

LAS VOCES DEL SUFRIMIENTO

En un Post de Instagram comunicado por *Allure* el 22 octubre 2018, la actriz estadounidense **Selma Blair** (1972–) dice: “Tengo EM y estoy bien”. La frase es breve y deliberadamente anticatastrófica: no niega el dolor, pero se niega a otorgarle la última palabra. En EM, donde el imaginario social oscila entre “sentencia” y “heroísmo” (dos caricaturas igualmente injustas), “I am okay” funciona como un acto de soberanía narrativa: el paciente no se define por la enfermedad, sino por el derecho a seguir siendo persona completa. En un plano clínico, la afirmación también es pedagógica: la EM es crónica, sí, pero tratatable y compatible con proyectos vitales, especialmente con abordaje temprano. En un plano humano, la frase enseña una ética del lenguaje: declarar “estoy bien” no es negar la realidad; es rescatar un territorio interior donde la enfermedad no gobierna cada significado.

Selma Blair añade: “Estoy discapacitada. A veces me caigo. Se me caen las cosas. Tengo la memoria borrosa...” Aquí la celebridad se convierte en cronista clínica: caídas, torpeza fina, niebla cognitiva, asimetrías motoras. Lo crucial no es el dramatismo, sino la precisión. La EM suele tener síntomas “invisibles” —fatiga, disfunción cognitiva, alteraciones sensitivas— que a menudo se malinterpretan como exageración o pereza. Esta frase nombra lo que tantos pacientes sufren en silencio: la discapacidad no siempre se presenta con una silla de ruedas; a veces es un pequeño derrumbe intermitente de la coordinación, una memoria que no obedece, un cuerpo que tarda más en responder. Su valor cultural es doble: humaniza y educa; y, sobre todo, legitima. En enfermedades crónicas, la legitimación social es parte del tratamiento.

La actriz **Christina Applegate** (1971–), ganadora de un Emmy, en un Tweet citado por *Variety* el 14 noviembre 2022, anunciaba: “Esta será mi primera salida desde que me diagnosticaron esclerosis múltiple. Los bastones ya forman parte de mi nueva normalidad”. “New normal” es un concepto contemporáneo, pero aquí adquiere profundidad íntima: significa re-negociar la identidad corporal. El bastón no es derrota; es tecnología de autonomía. Y eso es filosóficamente importante: la dignidad no reside en “no necesitar ayuda”, sino en poder vivir con ayuda sin ser reducido por ella. Applegate introduce, además, una pedagogía antiestigma: los dispositivos de movilidad no son símbolos de



final, sino de continuidad. En EM, donde el curso puede ser fluctuante, aceptar apoyos a tiempo evita caídas, lesiones y aislamiento. Esta frase normaliza lo que la medicina sabe y la cultura aún aprende: adaptarse no es rendirse; adaptarse es seguir caminando, con otra geometría.

En *Los Angeles Times* del 14 de noviembre de 2022, **Christina Applegate** decía: “Los bastones ahora son parte de mi nueva normalidad”. Repetida en distintos medios, esta frase se ha vuelto un pequeño emblema cultural: normalizar lo que antes se escondía. En la EM hay una lucha sutil contra la vergüenza: bastón, fatiga, incontinencia, torpeza, lentitud. El lenguaje “new normal” no endulza: reconfigura el marco. La normalidad no es un estado fijo; es un pacto dinámico entre cuerpo, mundo y expectativas. Cuando Applegate lo nombra, ofrece permiso a miles: permiso para usar ayudas, para cambiar ritmo, para vivir sin pedir disculpas por el síntoma. En neurorehabilitación, esa aceptación es terapéutica: reduce ansiedad, favorece adherencia y evita lesiones por obstinación. A veces, la dignidad empieza con una frase que dice: esto también es vida.

El productor y personalidad televisiva británico-estadounidense **Jack Osbourne** (1985–), en una entrevista en *Hello!* recogida por *The Guardian* el 18 junio 2012, comentaba: “Adaptarme y superarme es mi nuevo lema”. La frase suena militar (y lo es: “adaptar y superar”), pero en EM encaja por motivos biológicos: el sistema nervioso aprende rutas alternativas; el cerebro reorganiza funciones; la rehabilitación explota plasticidad. La EM obliga a una práctica cotidiana de adaptación —gestión de calor, descanso estratégico, fisioterapia, planificación del esfuerzo— que convierte la vida en una ciencia doméstica. Sin embargo, hay que leerla con tacto: “superar” no significa negar el duelo. En EM, la resiliencia no es euforia permanente; es persistencia realista: aceptar pérdidas, medir fuerzas, conservar sentido. Esta cita, bien entendida, no exige heroicidad; propone método.

Teri Garr (1944–2024), actriz y comediente estadounidense, nominada al Óscar, en una entrevista en CNN (*Larry King Live*), el 17 enero de 2005, decía: “Algún día podrán curar la EM... pero lo idiota... no pueden extirparla”. El humor de Garr es quirúrgico: denuncia la compasión condescendiente (“pobrecita”) y la convierte en crítica moral. Su frase enseña que la enfermedad no otorga automáticamente un estatuto de “objeto de lástima” —y que la lástima, a menudo, deshumaniza. En EM, donde la discapacidad puede ser variable y los síntomas invisibles, el trato social puede ser tan doloroso como el neurológico: infantilización, exceso de consejo, mirada que reduce. Garr invierte el foco: tal vez algún día se cure la EM, pero la estupidez social es más resistente. Su humor no es frivolidad: es defensa de la dignidad, y también una invitación ética a tratar al paciente como adulto, no como reliquia.

En *Brain & Life* (American Academy of Neurology), **Teri Garr** manifestaba: “Comenzó en 1983... cuanto más corría y calentaba mi cuerpo, más débil me sentía”. Este testimonio es clínicamente precioso: describe el fenómeno de empeoramiento con calor/esfuerzo (clásicamente asociado a conducción desmielinizada). La frase convierte un detalle cotidiano —calentarse corriendo— en pista diagnóstica. Y ofrece una lección: la EM a veces empieza con señales ambiguas, “extrañas”, fácilmente atribuibles a estrés o torpeza. Cuando el paciente logra narrar con precisión temporal (“con el calor me debilitaba”), la clínica se vuelve más nítida. Su valor también es epistemológico: enseña cómo la medicina progresa cuando el paciente no solo “siente”, sino que observa. La EM exige pacientes observadores y médicos atentos: dos inteligencias cooperando.

Montel Williams (1956–), presentador estadounidense, ganador de un Emmy, en un extracto de *Living Well Emotionally* publicado en *Oprah.com* en 2009 era cáustico: “¿Sabes cuál es la principal causa de muerte entre las personas con esclerosis múltiple? Es el suicidio”. Es una frase dura, y precisamente por eso merece contexto y lectura crítica. Su valor no es estadístico (las cifras de mortalidad y sus causas varían por país/época), sino clínico-social: recuerda que la EM no es solo lesión desmielinizante; puede ser depresión, desesperanza, dolor, fatiga, pérdida de rol, aislamiento. Williams obliga a mirar el eje olvidado: salud mental y prevención del suicidio en enfermedades neurológicas crónicas. El mensaje implícito es un imperativo sanitario: diagnosticar y tratar depresión, dolor y fatiga; facilitar apoyo psicológico; fortalecer redes; combatir estigma laboral. Si la EM ataca el sistema nervioso, la sociedad puede atacar —sin querer— la voluntad del paciente. Esta frase exige que la medicina sea, también, medicina del sentido.



Ann Romney (1949–), filántropa/activista y esposa de candidato presidencial de EE. UU., confiesa en *In This Together: My Story* (2015): “La esclerosis múltiple es obviamente algo muy cercano a mi corazón y estoy decidido a marcar una diferencia...” Aquí aparece otra dimensión de la EM: la del capital social puesto al servicio de una causa. La enfermedad, cuando toca a figuras públicas, puede convertirse en plataforma de visibilidad, recaudación y presión política para investigación y acceso terapéutico. Pero hay una lectura más fina: “close to my heart” sugiere que la EM no es solo experiencia clínica; se vuelve experiencia identitaria y moral. Para muchos pacientes, la EM redefine prioridades: lo que importa, lo urgente, lo accesorio. La frase también revela un hecho sociológico: la EM, como otras enfermedades crónicas, necesita no solo neurólogos y fármacos, sino instituciones, *advocacy*, investigación y políticas públicas. Determinación aquí significa convertir dolor en estructura.

Su marido, **Mitt Romney** (1947–), político y empresario estadounidense, senador y exgobernador de Massachusetts, decía en la CNN (*The Situation Room*), el 30 mayo 2012: “Probablemente el momento más difícil de mi vida fue estar allí con Ann... y llegó el diagnóstico”. No habla el paciente, habla el acompañante. Y eso es crucial: la EM es una enfermedad del individuo, pero también del sistema familiar. El diagnóstico inaugura un duelo anticipatorio: temor a la progresión, a la discapacidad, al cambio de roles. Esta frase ilumina una verdad clínica: el cónyuge o cuidador también enferma “por proximidad” —fatiga emocional, ansiedad, hiperresponsabilidad— y necesita apoyo. Además, humaniza el momento diagnóstico: no es un acto administrativo, es una fractura biográfica. Una neurología verdaderamente moderna no se limita a prescribir DMTs; debe incluir al entorno: educación, asesoramiento, expectativas realistas, planificación. La EM no solo necesita tratamiento; necesita **acompañamiento competente**.

Ruth Rendell (1930–2015), escritora británica, Baronesa Rendell of Babergh, miembro de la Cámara de los Lores, hablaba de la EM de su madre en una entrevista en *The Independent* del 10 marzo de 2013: “Luego mi madre empezó a sufrir esclerosis múltiple... Fue una experiencia terrible y muy tensa”. Esta cita desplaza la EM del individuo al hogar. Rendell retrata la EM como “negocio terrible” no por el diagnóstico en sí, sino por el clima de incertidumbre y culpa que puede invadir a una familia, especialmente en épocas con menos información y menos recursos terapéuticos. Hay aquí un testimonio histórico: “nadie sabía qué era la EM”. La ignorancia médica y social multiplica el sufrimiento: síntomas malinterpretados, diagnósticos tardíos, culpa injusta. Hoy, con RM, criterios diagnósticos refinados y tratamientos más eficaces, el escenario es distinto, pero la “*fraughtness*” (tensión) persiste en otra forma: la EM sigue siendo crónica y exige negociación permanente. La cita recuerda que el progreso biomédico no anula la dimensión doméstica de la enfermedad: la EM también es psicología familiar, comunicación, paciencia, y el arte de no convertir al enfermo en problema ni al hogar en hospital.

Shirley Temple Black (1928–2014), actriz y diplomática estadounidense, exembajadora de EE. UU., en un Reportaje/entrevista “*Prague Journal; Shirley Temple Black Unpacks a Bag of Memories*”, en *The New York Times* del 11 de septiembre de 1989, comentaba: “Estuve en Viena... para una reunión de la Federación Internacional de Sociedades de Esclerosis Múltiple... y mi mano siempre es la primera en levantarse.” Esta frase no describe síntomas: describe militancia. La EM, como causa global, ha crecido gracias a redes internacionales que presionan por investigación, apoyo social y derechos. “*My hand always goes up first*” es la ética del voluntario: alguien debe dar un paso al frente, especialmente cuando los sistemas son lentos. En términos históricos, la construcción de federaciones internacionales de EM ayudó a estandarizar información, visibilizar necesidades y financiar ciencia. En términos humanos, la frase sugiere algo esencial: frente a una enfermedad que puede restar control físico, el acto de comprometerse devuelve control moral. La EM no solo se trata; también se organiza: con ciencia, sí, pero también con comunidad.



EPÍLOGO: UNA LECTURA CONTEMPORÁNEA DE LA EM

La Esclerosis Múltiple ya no puede narrarse solo como una enfermedad de “brotes”. Es una conversación más compleja entre inflamación y degeneración, entre inmunidad periférica y microglía, entre placas visibles y fatiga invisible. Y, sin embargo, es también un territorio donde la neurología moderna ha demostrado una verdad consoladora: el destino es modulable.

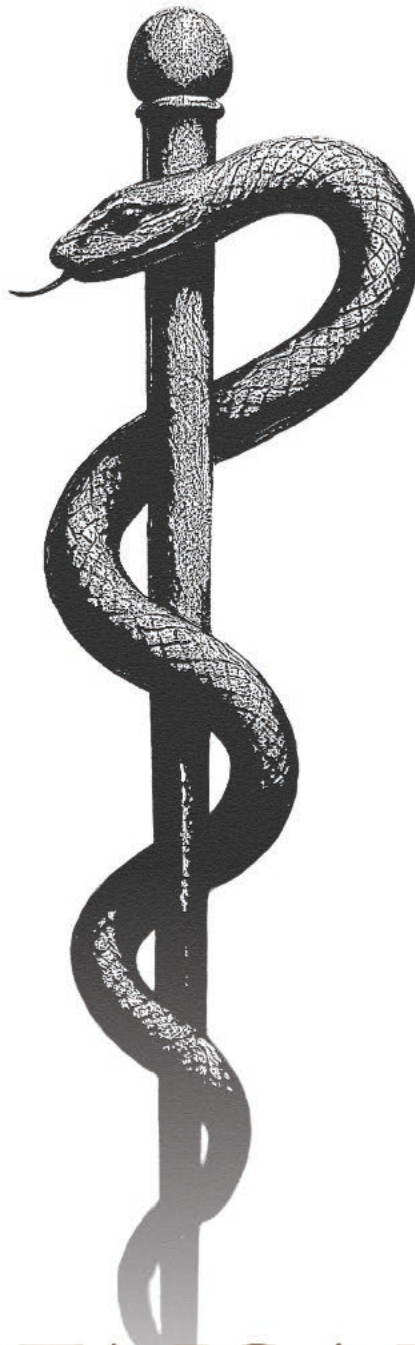
El reto del presente —y la frontera del futuro— es triple:

1. **Diagnosticar antes**, con más precisión (criterios refinados y biomarcadores útiles).
2. **Tratar mejor**, no solo para apagar brotes sino para frenar progresión y preservar tejido.
3. **Reparar**, promoviendo remielinización y neuroprotección reales, para que el paciente no solo “pierda más lento”, sino que recupere terreno.

Si la EM es una guerra de reconocimiento, el objetivo de la medicina no es únicamente vencer batallas aisladas: es salvar el paisaje.

RAMÓN CACABELOS

CATEDRÁTICO DE MEDICINA GENÓMICA



EL MENSAJERO DE ASCLEPIO

FOLIA UNIVERSALIS