



Tecnológico de Monterrey

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey - Campus Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Unidad de Formación SD1012.301 - Sistema Nervioso

Situación Problema 2

¿Qué le pasó a Stephen Hawking?

Profesor: Dr. Adrián Valle de la O

Equipo 2

Emmanuel Naranjo Blanco	A00835704
Abiel Catalina Gómez Tirado	A01275659
Gerardo Hanuman Rodriguez Zamora	A01275727
Rodolfo Gonzalez Flores	A01233984
Alan Espinoza de la Rosa	A00834428
Carolina Jiménez Vizcaíno	A01174065
Alexia Berenice Espinosa Alfonzo	A01174864
Juan Pablo Juarez Ramirez	A00830116

Noviembre 26 del 2023

Monterrey, Nuevo León

Índice

Situación problema 2: ¿Qué le paso a Stephen Hawking?	3
Pregunta 1: ¿Cuál es el sustrato neurobiológico de este padecimiento?	3
Pregunta 2: Las neuronas afectadas ¿son todas iguales?	4
Pregunta 3: ¿Se afectan las células gliales?	5
Pregunta 4: ¿Se altera el potencial de acción de estas neuronas?	6
Pregunta 5: ¿Las manifestaciones clínicas de este padecimiento, son iguales?	7
Pregunta 6: ¿Qué tipo de haces nerviosos se afectan?	8
Pregunta 7: ¿Por qué se afectó la mecánica ventilatoria?	8
Conclusión	9
Referencias	10

Situación problema 2: ¿Qué le paso a Stephen Hawking?

El destacado físico teórico Stephen Hawking enfrentó una batalla desafiante contra la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad neurofuncional que progresivamente limitó sus capacidades hasta su fallecimiento a los 76 años. Diagnosticado a los 21 años, Hawking experimentó inicialmente movimientos torpes y una caída significativa por unas escaleras, seguidos por una disminución en su capacidad lingüística. En este contexto, en el presente reporte escrito se analizará el caso clínico de Stephen Hawking, abordando cuestiones como el sustrato neurobiológico de la ELA, la diversidad de las neuronas afectadas, la influencia en las células gliales, las alteraciones en el potencial de acción neuronal, la variabilidad de las manifestaciones clínicas, el impacto en distintos haces nerviosos, y las razones subyacentes a las complicaciones en la mecánica ventilatoria.

Pregunta 1: ¿Cuál es el sustrato neurobiológico de este padecimiento?

El sustrato neurobiológico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) implica una serie de procesos y cambios que afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico. Aunque la causa específica de la enfermedad aún no se comprende completamente, se han identificado diversos sustratos neurológicos (Rubin, 2022).

De acuerdo con Motataianu et ál. (2022), en cuanto a la degeneración de las neuronas motoras, la característica central de la ELA es la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores. Esta degeneración provoca debilidad en los músculos de las extremidades, torácicos, abdominales y bulbares, siendo un elemento distintivo de la enfermedad.

Es así como, se han identificado múltiples factores asociados con la ELA, incluyendo estrés oxidativo, factores genéticos, excitotoxicidad por glutamato, daño mitocondrial, defecto en el transporte axonal, daño originado por los astrocitos y apoptosis. Estos elementos contribuyen al proceso degenerativo de las neuronas motoras. Además, Motataianu et ál. (2022) también sugiere que ciertos factores ambientales pueden estar

relacionados con un mayor riesgo de desarrollar ELA. Entre estos factores se destacan el tabaquismo y la exposición a pesticidas, aunque se señala que se necesita más investigación para establecer una asociación más significativa. Otros posibles factores, como la actividad física intensa, el trauma craneoencefálico o la contaminación del agua en la isla Oshima, han sido descartados al no presentar una relación directa con la enfermedad.

Por último, se ha observado una predisposición genética a la ELA, evidenciada por la concordancia entre gemelos y la agregación familiar de trastornos neurodegenerativos. Se han identificado varios genes asociados con la enfermedad, entre ellos el gen para la superóxido dismutasa 1 (SOD1), que explica el 20% de los casos, el gen para la proteína TDP-43, que explica el 10% de los casos, y el gen C9ORF72, que explica el 5% de los casos (Motataianu et ál., 2022).

Pregunta 2: Las neuronas afectadas ¿son todas iguales?

En la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), se ven afectadas principalmente dos clases de neuronas motoras, las cuales desempeñan roles específicos en la transmisión de mensajes para controlar el movimiento.

Estas neuronas motoras son por un lado las neuronas motoras superiores, las cuales están localizadas en la corteza cerebral, la parte más externa del cerebro, y son responsables de iniciar y transmitir mensajes que se dirigen a las neuronas motoras inferiores, así como a los núcleos motores del cerebro. Por otro lado, las neuronas motoras inferiores se encuentran en la médula espinal y en el tronco del encéfalo, que conecta la médula espinal con el cerebro. Su función es recibir y transmitir los mensajes iniciados por las neuronas motoras superiores a los músculos o grupos musculares específicos. Estas neuronas motoras inferiores son cruciales para la ejecución de movimientos voluntarios, como masticar, caminar y hablar (Mayo Clinic, 2023).

En el contexto de la ELA, tanto las neuronas motoras superiores como las inferiores experimentan degeneración o muerte, lo que conduce a la interrupción de la transmisión de mensajes a los músculos. Como resultado, los músculos afectados gradualmente pierden su capacidad para funcionar, debilitándose, contrayéndose y atrofiándose. Este deterioro progresivo de las neuronas motoras y su impacto en la comunicación entre el cerebro y los músculos es la base de los síntomas característicos de la ELA, que incluyen debilidad muscular, pérdida de control motor y eventualmente la afectación de funciones vitales.

Pregunta 3: ¿Se afectan las células gliales?

En la Esclerosis Lateral Amiotrófica, la neurodegeneración no se limita exclusivamente a las motoneuronas, sino que implica a varios tipos celulares, incluidas las células gliales. En particular, se observa una significativa participación de los astrocitos y la microglía en la patogenia de la ELA.

Astroцитos: Los astrocitos desempeñan un papel crucial en la ELA, y se ha observado una alteración de los transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT), lo que podría llevar a la excitotoxicidad, un fenómeno asociado con la muerte celular debido a concentraciones elevadas y persistentes de aminoácidos excitadores, como el glutamato. La desregulación de los sistemas glutamatérgicos y la excitotoxicidad son considerados mecanismos subyacentes en la patogenia de la ELA. Además, los astrocitos activados por factores oxidativos e inflamatorios, así como aquellos que expresan la enzima humana mutada SOD1G93A, han demostrado tener efectos tóxicos sobre las motoneuronas, contribuyendo al deterioro observado en la enfermedad (Martínez, 2019).

Microglía: La microglía, otro tipo de célula glial, también desempeña un papel importante en la ELA. En modelos de la enfermedad, la exposición de las motoneuronas embrionarias a la microglía que libera mediadores proinflamatorios reduce la supervivencia de las motoneuronas. Se ha observado que las microglías obtenidas de modelos de ELA

liberan más óxido nítrico y superóxido, y menos factores tróficos, lo que resulta en una mayor muerte de las motoneuronas en cultivos (Martínez, 2019).

Células gliales aberrantes (AbGCs): Además de astrocitos y microglía, un grupo de células gliales con fenotipo aberrante, denominadas células gliales aberrantes (AbGCs), también se ha identificado como jugadores importantes en la patología de la ELA. Estas células exhiben características de estrés celular y activación inflamatoria, siendo altamente proliferativas y compartiendo similitudes con células tumorales (Martínez, 2019).

Pregunta 4: ¿Se altera el potencial de acción de estas neuronas?

El potencial de acción de las neuronas motoras sí se ve afectado en la ELA, este consiste en la señal eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular de una neurona y es esencial para la transmisión de mensajes. La degeneración de estas neuronas conlleva a la interrupción de la transmisión de mensajes eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas desde el sistema nervioso central hacia los músculos, lo que resulta en una pérdida progresiva de la función muscular, afectando la capacidad de las neuronas para iniciar y transmitir mensajes.

Ahora bien, la excitotoxicidad es un proceso que involucra la sobreestimulación de las neuronas debido a la acción excesiva del neurotransmisor glutamato. Hablando de ELA, la disfunción de los receptores de glutamato es un mecanismo potencial de excitotoxicidad. El glutamato es un neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central y desempeña un papel esencial en la transmisión de señales entre las neuronas. Sin embargo, cuando hay una disfunción en los receptores de glutamato, puede haber una sobreactivación de estos receptores. En una forma particular, una edición defectuosa del ARN mensajero que codifica una subunidad del receptor Ácido Alfa-Metilglutámico (AMPA), o bien receptores de glutamato, lo que resulta en un defecto en los receptores y aumenta la permeabilidad al calcio, por ello puede desencadenar eventos celulares adversos. Este proceso está vinculado al concepto de excitotoxicidad, donde la sobreexposición al glutamato conduce a

daño celular y podría contribuir a la degeneración de las neuronas motoras, síntomas característicos de esta enfermedad, incluyendo las alteraciones en el potencial de acción mencionadas anteriormente (Morales, 2010).

Pregunta 5: ¿Las manifestaciones clínicas de este padecimiento, son iguales?

Las manifestaciones clínicas de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) pueden variar significativamente, ya que esta enfermedad forma parte de las Enfermedades Neurodegenerativas (END). Las END constituyen un conjunto de patologías caracterizadas por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas en el sistema nervioso central (SNC). La diversidad en las manifestaciones clínicas de las END se debe a la afectación de grupos específicos de neuronas, cuyas funciones determinan los síntomas observados, ya sean motores, cognitivos u otros (Zapata et ál., 2016). La ELA es conocida por su heterogeneidad clínica, lo que significa que los síntomas y la progresión de la enfermedad pueden ser diferentes de una persona a otra.

La ELA, siendo una END, comparte mecanismos patogénicos básicos con otras enfermedades de este tipo. Estos mecanismos incluyen el estrés oxidativo, alteraciones en la homeostasis de proteínas o ARN, disfunciones en la función mitocondrial y el estado bioenergético, así como problemas en otros organelos celulares como el complejo de Golgi o el retículo endoplásmico (Zapata et ál., 2016)..

Dentro de la heterogeneidad clínica de la ELA, se pueden observar diferentes presentaciones sintomáticas que van más allá de los síntomas motores característicos, incluyendo manifestaciones cognitivas y afectando distintas áreas del sistema nervioso. Estas variaciones en las manifestaciones clínicas reflejan la complejidad de la ELA y la influencia de factores genéticos, ambientales y endógenos, con el envejecimiento como un componente relevante (Zapata et ál., 2016).

Pregunta 6: ¿Qué tipo de haces nerviosos se afectan?

En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), los haces nerviosos que se afectan son principalmente los haces corticoespinales y corticobulbares. Estos haces son vías nerviosas que conectan el córtex motor del cerebro con la médula espinal y los núcleos motores de los nervios craneales en el tronco cerebral respectivamente. Se observan dos clases principales de neuronas motoras afectadas en la ELA, las neuronas motoras superiores, localizadas en la corteza cerebral, y las neuronas motoras inferiores, ubicadas en la médula espinal y el tronco del encéfalo. Estas neuronas forman parte de los haces nerviosos que transmiten mensajes desde el cerebro hasta los músculos específicos, permitiendo la ejecución de movimientos voluntarios (Mayo Clinic, 2023).

La degeneración de estos haces nerviosos en la ELA conduce a la debilidad muscular, pérdida de control motor y eventualmente a la afectación de funciones vitales, principalmente dos tipos de haces nerviosos: los haces nerviosos corticoespinales, los cuales transmiten señales desde la corteza cerebral (neuronas motoras superiores) hacia la médula espinal, contribuyendo a la coordinación y ejecución de movimientos voluntarios, y el haz corticobulbar, el cual es una vía neural que conecta la corteza cerebral con los núcleos motores de los nervios craneales en el tronco del encéfalo, específicamente en el bulbo raquídeo, es esencial para la regulación de diversas funciones motoras voluntarias que involucran los músculos de la cabeza y el cuello. (Álvarez et ál., 2010).

Pregunta 7: ¿Por qué se afectó la mecánica ventilatoria?

La mecánica ventilatoria se ve afectada en la Esclerosis Lateral Amiotrófica debido a la degeneración de las motoneuronas localizadas en la médula espinal. Estas motoneuronas son responsables de transmitir las señales desde el sistema nervioso central hacia los músculos implicados en la respiración, como el diafragma y los músculos intercostales. Con la progresión de la enfermedad, estas neuronas degeneran y mueren, lo

que resulta en la pérdida de la capacidad para transmitir las señales necesarias para el funcionamiento adecuado de estos músculos respiratorios (Sanjuán et ál., 2014).

La consecuencia directa de esta degeneración es la debilidad respiratoria, la cual se manifiesta en una disminución de la capacidad pulmonar. Además, la dificultad para eliminar secreciones pulmonares y la fatiga respiratoria también son consecuencias de la afectación de la mecánica ventilatoria. La reducción en la función muscular respiratoria provoca una disminución en la capacidad de los pulmones para llenarse y vaciarse correctamente, lo que conduce a una insuficiencia respiratoria. Esta complicación es seria y puede convertirse en una de las principales causas de mortalidad en personas afectadas por la ELA (Sanjuán et ál., 2014).

Conclusión

El caso de Stephen Hawking con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) destaca como una enfermedad neurodegenerativa compleja y heterogénea que afecta a las neuronas motoras superiores e inferiores, conduciendo a una progresiva pérdida de la función motora.. La ELA afecta diversas áreas del sistema nervioso, desde neuronas motoras hasta células gliales, y se manifiesta con una variedad de síntomas, incluyendo debilidad muscular, alteraciones respiratorias y, en algunos casos, manifestaciones cognitivas. La investigación sobre los sustratos neurobiológicos, la variabilidad clínica y la participación de células gliales sigue siendo crucial para comprender y abordar esta enfermedad.

Referencias

- Álvarez, M., Sáiz, A., Fernández C., Santamarta M., & Costilla S. (2010). *Diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica: avances en RM*.
https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/septiembre12/espana/esp_espa.pdf
- Martínez, L. (2019). Efecto de la modulación metabólica mitocondrial en el fenotipo de las células gliales: implicancias para la Esclerosis Lateral Amiotrófica.
<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/25825/1/uy24-19739.pdf>
- Mayo Clinic. (2023). *Esclerosis lateral amiotrófica*. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/amyotrophic-lateral-sclerosis/symptoms-causes/syc-20354022#:~:text=La%20ELA%20afecta%20las%20c%C3%A9lulas,dos%20grupos%20de%20neuronas%20motoras>.
- Morales S. (2010). *Esclerosis lateral amiotrófica: avances evidentes, soluciones pendientes*.
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6545589.pdf>
- Motataianu, A., Serban, G., Barcutan, L., & Balasa, R. (2022). Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Synergy of Genetic and Environmental Factors. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 9339.
<https://doi.org/10.3390/ijms23169339>
- Rubin, M. (2022). *Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de las neuronas motoras*. Manual MSD. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/enfermedades-cerebrales.-medulares-y-nerviosas/trastornos-del-nervio-perif%C3%A9rico-y-trastornos-relacionados/esclerosis-lateral-amiotr%C3%B3fica-y-otras-enfermedades-de-las-neuronas-motoras>
- Sanjuán, P., Valiño, P., Ricoyn, J., & Vereá, H. (2014). Esclerosis lateral amiotrófica: impacto del seguimiento neumológico y ventilación mecánica en la supervivencia.

Experiencia en 114 casos. *Archivos de Bronconeumología*, 50(12), 509–513.

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.04.010>

Zapata, C., Franco, E. Solano, J., & Ahunca, L. (2016). Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *IATREIA*, 29(2), 194-205.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08>