



Universidad de la Sierra Sur

Epidemiología clínica de la ataxia
espinocerebelosa tipo 3 en la población del sur
de México y la asociación con hallazgos del
síndrome metabólico; estudio descriptivo.

TESIS

Para obtener el título de:
Maestro en Salud pública

Presenta:

Med. Cir. Yazmín Felipe Cid

Bajo la dirección de

Dr. Sergio Alberto Ramirez Garcia

Co-dirección de

Dr. Pedro Durán Férman

Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, Mayo 2016

Tesis presentada en Examen Profesional el 06 de
Mayo de 2016, ante el siguiente Jurado:

Presidente: Dra. Claudia Chávez López

Vocal: Dr. Sergio Alberto Ramírez García

Secretario: M.C. José Isaías Siliceo Murrieta

Suplente: Dr. Clemente Mosso González

Suplente: Dr. Pedro Durán Férman

DEDICATORIA

“Esto también pasara” palabras que constantemente mi madre me decía, este trabajo no lo hubiera podido realizar ya que sin su amor, apoyo así como de su enorme comprensión alentaron mis momentos de debilidad, ellos me han demostrado con su ejemplo que nunca me diera por vencida.

Mis padres Dolores y Fernando

El más hermoso además de perfecto de mis proyectos; es la fuerza así como la motivación para continuar luchando, y lograr sortear los obstáculos que se me interpongan.

A mi hija Arantza

A mi hermano, quien sin su apoyo, comprensión sería imposible cosechar un triunfo más en la vida.

Fernando

Por último pero no menos importante a mí amigo y confidente que sin su apoyo, paciencia, comprensión, compañerismo además de su guía no hubiera sido posible terminar este trabajo.

Jaime Leyva Santiago

**A todos, gracias.
Jazmín Felipe Cid.**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco con mucho respeto su apoyo y constancia al Dr. Sergio Alberto Ramírez García, por la enorme paciencia y persistencia para guiarme paso a paso para realizar esta trabajo, por otro lado agradezco los consejos del Dr. Pedro Durán Férman y al Dr. Clemente Mosso miembros del Comité Tutorial.

Así también agradezco a todos aquellos quienes apoyaron para la realización de este trabajo:

Dra. Diana García Cruz y Dra. Nory Omayra Dávalos Rodríguez.-Instituto de Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.

Dra. Gema Castañeda Cisneros.- División de Neurocirugía; Unidad de Medicina de Alta Especialidad.

Dr. Nemesio Villa Ruano y MC. Lorena Ramón Canul.- Instituto de Investigaciones sobre la salud pública, Universidad de la Sierra Sur.

Dr. Guillermo Pérez García y Dra. Martha Leticia Órnelas Arana.-Servicio de Genética del OPD Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

Dra. Luz Rosalba Topete González.- Laboratorio de Patología Clínica; Hospital Regional Valentín Gómez Farías; ISSSTE.

Med. Cir. Manuel Mazariegos Rubí.-Carrera de Medicina; Universidad de Guadalajara.

ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN	16
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS	17
CAPÍTULO 4. OBJETIVOS	18
CAPITULO 5. MARCO TEÓRICO	19
5.1. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LAS ATAXIAS	19
5.2. CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ATAXIAS	21
5.3. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y MOLECULAR DE LAS SCA.....	24
5.4. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOS A TIPO 3 (ATAXIA DE JOSEPH MACHADO).	27
5.5. SÍNDROME METABÓLICO.....	31
5.6. LA CONEXIÓN ENTRE SCA Y EL DESARROLLO DE LOS HALLAZGOS DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	35
CAPÍTULO 6. DISEÑO METODOLÓGICO	36
CAPÍTULO 7. RESULTADOS	40
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN	51
CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES	58
CAPÍTULO 10. RECOMENDACIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	73

ÍNDICE DE CUADROS

	PÁGINA
Cuadro 1.- Alcances y preguntas de la epidemiología clínica.....	2
Cuadro 2. Alcances de estudio de la epidemiología clínica y genética.....	4
Cuadro 3. Cuadro clínico de las ataxias cerebelares según la región afectada.....	20
Cuadro 4. Clasificación de las SCA autosómicas dominantes.....	25
Cuadro 5. Clasificación de las SCA por sintomatología.....	26
Cuadro 6. Clasificación de las SCA por genes con tripletes.....	27
Cuadro 7. Recomendaciones normales para los niveles de colesterol	34
Cuadro 8. Clasificación de los niveles de presión arterial según la Norma Oficial	34
Cuadro 9. Hallazgos oftalmológicos en pacientes con ataxias espinocerebelosas.....	43
Cuadro 10. Hallazgos gastrointestinales en pacientes con ataxias espinocerebelosas.....	44
Cuadro 11. Hallazgos genitourinarios en pacientes con ataxias espinocerebelosas.....	44
Cuadro 12. Hallazgos de músculo y tejidos blandos en pacientes con ataxias espinocerebelosas.....	44
Cuadro13. Hallazgos en el sistema nervioso central en pacientes con ataxias espinocerebelosas.....	45
Cuadro 14. Hallazgos en el sistema nervioso periférico en pacientes con ataxias espinocerebelosas.....	47
Cuadro 15. Hallazgos misceláneos en pacientes con ataxias	48

ÍNDICE DE CUADROS

	PÁGINA
Cuadro 16. Subtipo clínico de SCA3.....	49
Cuadro 17. Hallazgos del síndrome metabólico.....	59

ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS

	PÁGINA
Gráfica 1. Proporción de casos probandos y familiares sin características clínicas.....	41
Gráfica 2. Proporción de casos en relación al sexo.....	41
Figura 1. Interacción entre la epidemiología con las ciencias de la salud.....	3
Figura 2. Distribución geográfica de las SCAs.....	7
Figura 3. Síndrome metabólico.....	33
Figura 4. Mapa de la república con la distribución de los casos positivos.....	40
Figura 5. Genealogía de las familias con SCA3.....	41
Figura 6. Hallazgos oftalmológicos en pacientes con SCA3 con blefaroptosis bilateral AIV-III y B IV-V.....	43
Figura 7. Hallazgos del sistema nervioso central con manifestación de atrofia del tracto cerebelar y alargamiento del IV ventrículo paciente II-III.....	46
Figura 8. Se observa atrofia muscular distal de los gastronemios paciente III-V.....	47
Figura 9. Hallazgos de sindáctila y pie plano en pacientes con SCA3.....	49

RESUMEN

Introducción. La ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) se produce por la expansión anormal de tripletes CAG en el gen *ATXN3*, tiene una frecuencia de 1 en 120,000 nacidos vivos. Entre las características incluye atrofia cerebelar, sacadas, disfagia, signos piramidales, se trasmite con un patrón autosómico dominante. En México son limitados los estudios, solo describen la frecuencia de los repetidos, no describen la frecuencia de los hallazgos clínicos, entre ellos rasgos del síndrome metabólico.

Objetivo. Establecer la frecuencia relativa de los hallazgos clínicos de la ataxia espinocerebelosa tipo 3 en población de los estados de Veracruz, Tabasco, Chiapas y Oaxaca y la presencia de hallazgos del síndrome metabólico.

Material y métodos. Se analizaron 9 familias mestizas con un total de 30 participantes originarios del sureste de México, se les realizó un estudio molecular clínico e imagenológico. Se cuantificaron glucosa, colesterol, triglicéridos por ensayos enzimáticos e insulina por ELISA.

Resultados y Discusión. Este es el primer estudio en México que analiza las características clínicas de SCA3. Se encontraron en mayor frecuencia los hallazgos clínicos clásicos. En el 100% de los casos se encontró, blefaroptosis, incremento en la separación entre el primero/segundo orjejo, obesidad en 2 probandos, hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2 en otros dos.

Discusión y conclusiones. El presente trabajo es una contribución importante a la epidemiología clínica y genética de la las ataxias espinocerebelosas, considerando que son limitados los estudios y que son muy poco frecuentes, lo que nos permite ampliar mas el conocimiento de estas enfermedades neurodegenerativas. El desarrollo de hallazgos del síndrome metabólico en SCA3 podría estar relacionado con el rol de la ataxina en el plegamiento de proteínas, la toxicidad celular, así como en la regulación de *FOXO4* en la morfogénesis, que explicaría las anomalías esqueléticas.

Palabras claves: ataxia espinocerebelosa tipo 3, diabetes, dislipidemia.

ABSTRACT

Introduction. Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) is caused by abnormal expansion of CAG triplet in ATXN3 gene; it has a frequency of 1 in 120,000 live births. Among the features include cerebellar, taken atrophy, dysphasia, pyramidal signs; it is transmitted in an autosomal dominant pattern. In Mexico are limited studies, only describe the frequency of repeated not describe the frequency, including features of the metabolic syndrome clinical findings. **Objective.** Establish the relative frequency of clinical findings of spinocerebellar ataxia type 3 in population in the states of Veracruz, Tabasco, Chiapas and Oaxaca findings and the presence of metabolic syndrome. **Material and methods.** Nine mestizo families were analyzed with a total of a total of 30 participants originating from southern México; they underwent clinical and molecular imaging study. glucose, cholesterol, triglycerides and insulin by enzymatic assays were quantified by ELISA. **Results and discussion.** This is the first study that analyzes Mexico clinics SCA3 features. the classical clinical findings were more frequently. In 100% of cases was found, blepharoptosis, increased separation between the first / second toe, 2 probands obesity, high cholesterol and type 2 diabetes mellitus in two others. **Discussion and conclusions.** This work is an important contribution to the clinical and genetic epidemiology of spinocerebellar ataxias, whereas studies are limited and they are very rare, which allows us to expand more knowledge of these neurodegenerative diseases. Developing findings of metabolic syndrome in SCA3 it could be related to the role of ataxin in protein folding, cell toxicity and FOXO4 in regulating morphogenesis, which would explain the skeletal abnormalities.

Key words: spinocerebellar ataxia type 3, diabetes, dyslipidemia.

LISTA DE ABREVIATURAS

1. **ADCA**.- Ataxias Cerebelares autosómicas Dominantes
2. **ACAD**.- ataxia cerebelosa autosómica dominante.
3. **ADN**.- Ácido desoxirribonucleico
4. **APOE**.- Apolipoproteína E
5. **ATTCT**.- Adenina, timina, timina, citosina
6. **ATXN**.- Ataxina
7. **CAG**.- Citosina, adenina, guanina
8. **CTG**.- Citosina, timina, guanina.
9. **DM tipo 2**.- Diabetes Mellitus tipo 2
10. **FOX04**.-Forhead box 04
11. **HTA**.- hipertensión arterial
12. **HOMA**.- El modelo homeostático (The Homeostatic Model Assessment)
13. **IMC**.- Índice de Masa corporal.
14. **MJD**.- Enfermedad de Machado-Joseph
15. **NOM**.-Norma Oficial
16. **OMIM** Online Mendelian Inheritance in Man
17. **SCA** .- Ataxias Espinocerebelar
18. **SCA 1**.- Ataxia Espinocerebelar tipo 1
19. **SCA 2**.- Ataxia Espinocerebelar tipo 2
20. **SCA 3**.- Ataxia Espinocerebelar tipo 3
21. **SCA 8**.- Ataxia Espinocerebelar tipo 8
22. **SM**.- síndrome metabólico.
23. **SNP**.- sistema nervioso periférico
24. **SOD2**.-Gen Dismutasa Superóxido (Superoxide Dismutase Gene)