



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Especialidad en oftalmología

Medición del cuerpo geniculado lateral por resonancia magnética en
pacientes mexicanos con glaucoma avanzado

TESIS

Que presenta :

Dra. Ana Marisol Abencerraje Rodríguez

Asesoría:

Dra. Sandra María Eliud Dixon Rosas

México D.F. , a Julio de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirectora de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

Dr. Luis Porfirio Orozco Gómez
Profesor titular del curso y Jefe del servicio de Oftalmología
Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

Dra. Sandra María Eliud Dixon Rosas
Profesor Adjunto del curso y Médico Adscrito del servicio de Oftalmología
Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

Dra. Ana Marisol Abencerraje Rodríguez
Médico Residente de tercer año de la especialidad de Oftalmología
Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

Antecedentes

El glaucoma es la primer causa de ceguera irreversible en el mundo , el glaucoma se define por una pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina o sus axones. Está pérdida es evidente a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina o papila óptica y acaba dando lugar a defectos campimétricos.

El glaucoma se suele clasificar de acuerdo a consideraciones anatómicas, bioquímicas, genéticas y moleculares, tradicionalmente , el glaucoma se ha clasificado como primario y secundario, el glaucoma primario no se asocia a enfermedades oculares o sistémicas conocidas , por lo tanto solo refleja la falta de conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del proceso glaucomatoso.

Varios factores (y no se conocen todos ellos) aumentan la probabilidad de sufrir glaucoma primario de ángulo abierto, entre ellos la presión intraocular elevada, un menor espesor corneal, antecedentes raciales y familiares.

La presión intraocular (PIO) está determinada por tres factores:

La velocidad de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar.

La resistencia al drenaje del humor acuoso a través de l sistema malla trabecular-canal Schlemm.

El nivel de la presión venosa episcleral.

Aunque el aumento de la presión intraocular es el factor de riesgo más conocido, a pesar del tratamiento efectivo, ya sea médico o quirúrgico, para la reducción de la presión intraocular, la progresión de la pérdida de la visión es común. Estas observaciones han generado la posibilidad de que mecanismos independientes a la presión intraocular están implicados a la progresión del glaucoma.

La degeneración glaucomatosa se ha observado en el nervio óptico a nivel intracraneal, el cuerpo geniculado lateral y la corteza visual, en estudios de animales y cadáveres

Muchos son los estudios que han encontrado similitudes con enfermedades neurodegenerativas como Alzhemier o Parkinson. Estas similitudes incluyen la perdida selectiva de poblaciones de neuronas, degeneración transináptica y mecanismos de daño neuronal y muerte celular en estructuras cerebrales.

El propósito del presente estudio es determinar por medio de la medición del cuerpo geniculado lateral por resonancia magnética en pacientes mexicanos con glaucoma avanzado, el tamaño significativamente menor de dicha región en comparación con dimensiones normales en pacientes sanos, demostrando así atrofia del cuerpo geniculado lateral en pacientes con glaucoma avanzado , de esta manera se podrá pensar en otra área de estudio de la fisiopatología de esta enfermedad, ubicando la afectación no sólo a nivel ocular, sino además en estructuras cerebrales, pertenecientes a la vía visual.

Se trata de una investigación comparativa , analítica , transversal y prospectiva.

El daño de las células ganglionares retinianas y su muerte conlleva a pérdida de la visión en el glaucoma, clínicamente se observan cambios en las características del nervio óptico (como aumento en la excavación), además de defectos en el campo visual que ayudan a hacer el diagnóstico.

Varios factores (y no se conocen todos ellos) aumentan la probabilidad de sufrir, entre ellos la presión intraocular elevada, un menor espesor corneal, antecedentes raciales y familiares.

La presión intraocular (PIO) está determinada por tres factores:

La velocidad de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar.

La resistencia al drenaje del humor acuoso a través de l sistema malla trabecular-canal Schlemm

El nivel de la presión venosa episcleral.

La presión intraocular (PIO) elevada es un factor de riesgo para la enfermedad y el objetivo de las terapias. El incremento de la presión intraocular se cree se debe a un aumento de la resistencia del drenaje del humor acuoso.

En pacientes con glaucoma y presión intraocular normal, la disminución de la misma puede disminuir la progresión de la pérdida visual. A pesar del control adecuado de la PIO la mayoría de los pacientes continuarán perdiendo visión, esto sugiere la existencia de mecanismos independientes de la presión intraocular que juegan un papel importante en la patogenia del glaucoma.

La degeneración glaucomatosa se ha observado en el nervio óptico a nivel intraocular explicado por el aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso, pero diversos son los estudios que refieren la degeneración del nervio óptico a nivel intracraneal, el cuerpo geniculado lateral y la corteza visual.

Existen estudios en monos con glaucoma inducido que demuestran disminución en el número y densidad neuronal de las células ganglionares retinianas y del cuerpo geniculado lateral en los ojos con PIO aumentada. Dichos autores ya sugieren que el glaucoma puede crear cambios en la función glial no sólo de la retina sino de la vía visual, esos cambios en el sistema nervioso central podrían ser la marca de la neuropatía en glaucoma así como en otras enfermedades neurodegenerativas. 1 Aunque el conocimiento de los cambios en la vía visual (incluyendo retina, cuerpo geniculado lateral y corteza visual) son importantes para el entendimiento de la patofisiología de el glaucoma , es difícil la investigación de estos cambios y sus relaciones en los humanos ya que dichas estructuras anatómicas no son fáciles de visualizar. Es por eso que existen pocos reportes en la literatura en humanos(Harwerth and Quigley, 2006; Kerrigan-Baumrind et al., 2000; Gupta et al., 2006) .

Con el advenimiento de nueva tecnología , se cuentan con equipos de estudios de imagen que detectan estructuras cerebrales con mayor precisión . Debido a que pocos institutos de oftalmología en México cuentan con la disposición de imágenes de resonancia magnética de cuerpo geniculado lateral y corteza visual, el presente protocolo de investigación es importante para la determinación de cambios estructurales en pacientes con glaucoma.

La percepción de el glaucoma como un desorden de neuronas visuales tanto en el ojo como en el cerebro, y no solo una enfermedad con presión intraocular elevada, permitirá observar la progresión de la enfermedad y entenderla desde un punto de vista diferente , de esta manera se podrán enfocar las estrategias terapéuticas y preventivas para la pérdida de visión de esta enfermedad.

La definición actual del glaucoma es una pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina o sus axones, acompañada o no de aumento de la presión intraocular, que conlleva a pérdida visual, llegando a ser la primer causa mundial de ceguera irreversible.

La mayoría de los trabajos de investigación actuales se enfocan en la búsqueda de patología a nivel intraocular que explique la fisiopatología de la enfermedad, además del enfoque a medicamentos que disminuyan de manera eficaz la presión intraocular.

De existir más pruebas de la degeneración glaucomatosa del nervio óptico a nivel intracraneal, el cuerpo geniculado lateral y la corteza visual, la percepción del glaucoma como un desorden de neuronas visuales tanto en el ojo como en el cerebro, y no solo una enfermedad con presión intraocular elevada, permitirá entender la progresión de la enfermedad y enfocar las estrategias terapéuticas y preventivas para la pérdida de visión en esta enfermedad.

Hipótesis

Las dimensiones del cuerpo geniculado lateral de pacientes con glaucoma avanzado es significativamente menor que la de pacientes sanos determinado mediante imágenes de resonancia magnética

Objetivo General

El propósito del presente estudio es determinar por medio de la medición del cuerpo geniculado lateral por resonancia magnética en pacientes mexicanos con glaucoma avanzado, el grado de atrofia de dicha región en comparación con la de pacientes sanos.

Objetivos Específicos

- Medir la altura del cuerpo geniculado lateral en pacientes mexicanos con glaucoma avanzado mediante resonancia magnética.
 - Medir la altura del cuerpo geniculado lateral en pacientes sin glaucoma o enfermedades neurológicas mediante resonancia magnética.
- Comparar dichas mediciones para comprobar el grado de atrofia en pacientes con glaucoma.

Material y Métodos

De acuerdo a la aprobación del comité de ética, un consentimiento informado se obtuvo para la realización del presente estudio.

Se reclutaron 10 pacientes con glaucoma, del servicio de oftalmología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Los criterios de inclusión requirieron pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto avanzado definidos por medio de :

1. Campos visuales estrategia 24-4 Humphrey ambos ojos con alteraciones con desviación media mayor -12 db (de acuerdo a criterios de Hodapp Parish [6])
2. Evidencia clínica de neuropatía óptica excavación de nervio óptico mayor de 0.7.

Los criterios de exclusión incluyeron

Pacientes con enfermedad neurológica

Pacientes con glaucomas secundarios

Pacientes con alguna otra enfermedad oftalmológica que explique la pérdida visual

Se encontraron 10 pacientes control con edades similares dentro del personal del hospital, previa firma carta de consentimiento, se realizó examen oftalmológico completo , así como campos visuales. Los criterios de inclusión fueron examen oftalmológico y campos visuales normales.

Los criterios de exclusión fueron historia de enfermedad ocular o neurológica.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad promedio del grupo con glaucoma y del grupo control.

Grupo control edad promedio años 61.9 (Desviación Estándar 8.2) años vs. Grupo glaucoma edad promedio 63.1 (DS 7.7) años. (tabla1)

En el grupo con glaucoma, el rango de desviación media de los campos visuales Humprhey 24-2 fue de -5.06 a -23.07 dB.

Y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el ojo derecho y el izquierdo (-12.63 dB vs -15.76 dB.

En el grupo de glaucoma la excavación del nervio óptico fue de 0.7 a 1 decimos y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el ojo derecho y el izquierdo (0.77 vs 0.79 p. 0.05)

Comparado con el grupo control la desviación media y la excavación del nervio óptico fue significativamente diferente de el grupo con glaucoma en los dos ojos (p. 0.05)

Resonancia Magnética

Se realizaron estudios de resonancia magnética en un escáner marca SIEMENS de 3 Tesla Equipo MAGNETOM Verio, usando una bobina de ocho canales se realizarán secuencias de inversión y densidad de protones para visualizar el cuerpo geniculado lateral. Se aplicaron secuencias sagitales en T1, FLAIR axial, densidad de proton coronal cortes finos . Se obtuvieron imágenes del cuerpo geniculado lateral en un plano coronal ortogonal al eje axial de la médula espinal como línea de referencia. Se realizaron mediciones de su altura en mm y se compararon los grupos de pacientes con glaucoma con el grupo control.

40 cuerpos geniculados laterales de los 20 pacientes fueron detectados en imágenes de densidad de protones, con límites anatómicos que incluyeron el receso lateral de la cisterna, la cápsula interna y las radiaciones ópticas.

El análisis de imagen fue realizado por dos radiólogos que pudieron acceder a imágenes coronales del cuerpo geniculado lateral. Los datos fueron analizados con el sistema de software, iMagis®, PACS. La altura del cuerpo geniculado lateral se obtuvo dibujando una línea perpendicular del apice a la convexidad de la base del CGL . Los grupos de glaucoma y el grupo control se compararon suma de rangos de Wilcoxon, considerando el nivel de significancia menor de 0.05 (p<0.05)

Tabla 1. Detalles de los sujetos normales y con glaucoma

			Desviación media dB	Excavación Nervio óptico
--	--	--	---------------------	--------------------------

	Edad	Sexo	OD	OI	OD	OI
Control						
C1	66	M	3.13	0.5	0.4	0.4
C2	65	F	0.45	0.05	0.3	0.2
C3	54	F	1.42	1.19	0.3	0.3
C4	52	F	-0.72	-0.5	0.3	0.3
C5	47	M	1.17	0.93	0.5	0.5
C6	70	M	-0.96	-2	0.6	0.5
C7	68	F	0.77	0.98	0.3	0.2
C8	71	F	-1.9	-1.99	0.3	0.3
C9	66	M	1.46	1.23	0.2	0.2
C10	60	M	1.79	2.21	0.4	0.4
Promedio	61.9		0.66	0.26	0.36	0.33
Desviación Estándar	8.2		1.50	1.39	0.12	.11
Glaucoma						
G1	65	M	-5.06	-8	0.7	0.7
G2	65	M	-11.83	-17.13	0.8	0.7
G3	54	F	-11.07	-10.93	0.8	0.8
G4	64	M	-17	-15	0.7	0.6
G5	61	F	-20.66	-23.07	0.8	0.9
G6	58	F	-11.17	-17.3	0.9	0.8
G7	76	M	-10	-18	0.5	0.5
G8	50	F	-14.97	-15.32	0.8	0.8
G9	67	F	-12.69	-11.82	0.9	0.9
G10	71	M	-11.88	-21.02	0.9	0.9
Promedio	63.1		-12.63	-15.76	0.77	0.79
Desviación Estándar	7.7		4.18	4.30	0.15	0.12

OD: Ojo derecho, OI: Ojo izquierdo

Resultados

En el grupo control y los pacientes con glaucoma, los dos cuerpos geniculados laterales fueron identificados, un ejemplo se muestra en la figura 1.

En los sujetos del grupo control la altura del cuerpo geniculado lateral (CGL) derecho e izquierdo fueron medidos con una resonancia magnética 3 Tesla en un rango de 3.6mm a 5.4mm y de 3.55mm a 5.7mm respectivamente. (tabla 2)

La altura promedio del CGL derecho 4.32 mm y del CGL izquierdo 4.66 mm y no hubo diferencia estadísticamente significativa (p0.05)

En los pacientes con glaucoma, la altura del cuerpo geniculado lateral (CGL) derecho e izquierdo fueron medidos con una resonancia magnética 3 Tesla en un rango de 3.08 mm a 5.45mm y de 3.13mm a 4.92mm respectivamente.

El promedio del CGL derecho e izquierdo fue de 4.09 mm y 3.98mm respectivamente, no hubo diferencia estadísticamente significativa (p0.05)

El promedio de la altura CGL derecho en los sujetos con glaucoma se encontró disminuido comparado con lo observado en el grupo control , pero la diferencia no alcanzo significancia estadística

El promedio de la altura CGL izquierdo en los sujetos con glaucoma se encontró disminuido comparado con lo observado en el grupo control , pero la diferencia fue estadísticamente significativa.

La altura combinada de el cuerpo geniculado (derecho + izquierdo) se calculó para valorar la participación de cada ojo glaucomatoso a los dos cuerpos geniculados laterales.

La altura combinada en sujetos normales se encontró en un rango de 8.15mm a 10.55mm , mientras que en los pacientes con glaucoma fue de un rango de 6.21mm a 9.26mm

75 % del porcentaje de sujetos con glaucoma se encontraron menores al 95% de límite de confianza del grupo control.

Tabla 2 Cuerpo geniculado lateral derecho, izquierdo y combinado en pacientes sanos y con glaucoma

	Altura CGL (mm)	Altura CGL (mm)	CGL
	Derecho	Izquierdo	Altura combinada
Control			
C1	3.81	5.42	9.23
C2	3.6	5.7	9.3
C3	5.23	3.36	8.59
C4	4.12	4.81	8.93
C5	4.68	5.36	10.04
C6	3.70	5.61	9.31
C7	5.4	3.55	8.95
C8	4.74	4.22	8.96
C9	3.80	4.91	8.71
C10	4.12	3.75	7.87
Promedio	4.32	4.66	8.98
Desviación estándar	0.65	0.88	0.56
Glaucoma			
G1	3.18	3.13	7.87
G2	3.08	3.82	6.21
G3	4.87	4.39	9.26
G4	5.24	3.79	9.03
G5	5.45	3.28	8.73
G6	4.49	4.14	8.63
G7	3.47	3.97	7.44
G8	3.46	3.82	7.28
G9	3.35	3.7	7.05
G10	4.32	4.92	9.24
Promedio	4.09	3.98	8.07
Desviación estándar	0.89	0.57	1.06

Discusión

Comparado con otros elementos de la vía visual, los datos de neuroimagen del cuerpo geniculado lateral son escasos, principalmente por su localización y tamaño pequeño.

Estudios previos para discriminar el cuerpo geniculado lateral (CGL) usando un corte de 3mm axial solo reconocían una imagen axial con distorsión del borde medial del cuerpo geniculado.

Usando un plano coronal con cortes de 1mm el CGL fue visible en al menos tres imágenes del estudio. La medición de la altura del CGL en pacientes normales fue similar a las medidas histomorfométricas obtenidas de cerebros de especímenes postmortem.

Esto sugiere que la altura del CGL obtenida por resonancia magnética puede ser una herramienta para evaluar la medida del CGL en salud y enfermedad. Hay evidencia que el CGL presenta cambios neurodegenerativos en experimentos de primates con glaucoma y pacientes con glaucoma. A nivel macroscópico hay una atrofia obvia del cuerpo geniculado lateral.

Medidas histomorfométricas indican un encogimiento y muerte de las neuronas magno y parvocelulares del CGL.

Así, los resultados en este estudio de neuroimagen en vivo de pacientes con glaucoma severo demuestran atrofia del cuerpo geniculado lateral se correlacionan con los estudios histológicos que muestran disminución del tamaño y degeneración neural en glaucoma humano y experimental.

De los 10 pacientes con glaucoma mostraron 7 mostraron una altura combinada del CGL menor del 95% de límite de confianza del grupo control. Esto sugiere que en el momento actual esta medida no se puede usar para el diagnóstico de glaucoma o para medir la degeneración neuronal del CGL en individuos con glaucoma en estudios seccionales.

Se requieren estudios más grandes para determinar la variación del cuerpo geniculado lateral en poblaciones normales con consideraciones de género y edad, para en un futuro entender la contribución del CGL en la patología de la pérdida visual en glaucoma. Debido a que este estudio incluyó sólo pacientes con glaucoma con pérdida de visión avanzada no es posible correlacionar las medidas del CGL con la severidad de la enfermedad.

Se requerirán de estudios longitudinales para determinar si la altura del CGL se reduce con la progresión de la enfermedad.

Enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer se han asociado a atrofia cerebral progresiva y esto puede medirse por resonancia magnética.

Medidas lineales de la máxima altura del hipocampo se han usado para valorar la enfermedad del Alzheimer. Además existen estudios longitudinales que siguen la progresión de la enfermedad y utilizan la resonancia magnética para clasificar mejor la etapa de la enfermedad. Estudios de neuroimagen posteriores de la atrofia del CGL en glaucoma podrían proveer de nuevos abordajes en los sitios de daño y progresión de la enfermedad.

Bibliografia:

1. M. Sasaoka et al. Changes in visual fields and lateral geniculate nucleus in monkey laser-induced high intraocular pressure model. *Experimental Eye Research* 86 (2008) 770e782.
2. N. Gupta, MD and Y. Yu"cel, MD, PhD , What Changes Can We Expect in the Brain of Glaucoma Patients? *Surv Ophthalmol* 52 (Suppl 2) November 2007.
3. Yeni H. Y"cel, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. Volume 22, Issue 4, July 2003, Pages 465-481.
4. Neeru Gupta , Tina Ly , Qiang Zhang , Paul L. Kaufman, Robert N. Weinreb , Yeni H. Yu"cel . Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain *Experimental Eye Research* 84 (2007) 176e184.
5. ShaoDan Zhang, et al. Detection of early neuron degeneration and accompanying glial responses in the visual pathway in a rat model of acute intraocular hypertension. *Brain Research* 10.1016/j.brainres.2009.09.029
6. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St. Louis: The CV Mosby Co. 1993; pp. 52-61.