



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**



Estudio morfológico de músculos extraoculares post-cirugía de estrabismos primarios y secundarios.

Memoria elaborada por:
Guillermo Enrique Salgado Alarcón

**Programa de doctorado:
Cirugía y Ciencias Morfológicas**

Departamento de Ciencias Morfológicas

Director:
Dr. Alfonso Rodríguez Baeza

Tutor:
Dr. Alfonso Rodríguez Baeza

Bellaterra (Barcelona, España), Enero de 2021.

ALFONSO RODRÍGUEZ BAEZA, Catedrático de Anatomía del Departamento de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

HACE CONSTAR,

Que don **Guillermo Enrique Salgado Alarcón** ha realizado este trabajo, titulado “**Estudio morfológico de músculos extraoculares post-cirugía de estrabismos primarios y secundarios**” bajo mi dirección, en el Departamento de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, y que el trabajo reúne las condiciones para ser presentado y defendido como memoria para obtener el Grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que conste, firmo la presente en Bellaterra (Barcelona, España) a 07 de Enero de 2021.

Alfonso Rodríguez Baeza
Catedrático

DEDICATORIA

**Esta Tesis se la dedico a Patricia Parra quien es la mujer más fuerte que conozco,
mi mejor amiga, mi consejera y mi esposa.**

AGRADECIMIENTOS

A mi hermano Cristian por su colaboración con la cirugía de pacientes y obtención de muestras.

A los técnicos José Miguel, Alexis y Erick por la recepción y preservación de las muestras en Chile.

A Yasna por ayudarme en los papeleos en Chile.

A Mar por su disposición a ayudarme en los trámites cada año en los seguimientos y matrícula en la UAB, además de uno que otro consejo del proceso.

A Nuria por su disposición e instrucción en el uso del microscopio y software para manejo de imágenes en el laboratorio de microscopía de la UAB, España

A Anna por su ayuda con el manejo de las muestras en el laboratorio

A Ana Vasquez por el análisis estadístico en el Servei d'Estadística UAB.

A Prof. Alfonso por su guía y comprensión.

A toda la familia y amigos quienes me dieron ánimo cuando los problemas de salud desviaron la atención y ocuparon los tiempos.

¡MUCHAS GRACIAS!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. ANATOMÍA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES Y ANEXOS	5
I.1 Descripción anatómica de los músculos extraoculares.....	5
I.1.1 Músculos rectos.....	5
I.1.2 Músculos oblicuos.....	8
I.2 Inervación e irrigación de los músculos extraoculares.....	10
I.3 Sistema fascial orbitario.....	10
I.3.1 Vaina del globo ocular o cápsula de Tenon.....	11
I.3.2 Envolturas musculares.....	11
I.3.3 Prolongaciones orbitarias y ligamentos de contención.....	12
II. EMBRIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES	14
III. ESTEREOLOGÍA Y DATOS ESTEREOLÓGICOS DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES.....	18
III.1 Estereología general.....	18
III.2 Validación estadística de la estereología.....	25
IV. ANTECEDENTES DE ESTRABISMO Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS.....	26
IV.1 Paresia del IV nervio craneal.....	26
IV.2 Exotropías.....	28
IV.3 Endotropía parcialmente acomodativa.....	30
IV.4 Endotropía congénita o infantil.....	31
OBJETIVOS	34
V. OBJETIVO GENERAL.....	35
VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
MATERIAL Y MÉTODOS	36
VII. PARA EL ESTUDIO DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES PROCEDENTES DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA.....	37
VIII. PARA EL ESTUDIO DE MUESTRAS EXTRAÍDAS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA DE ESTRABISMO	42
IX. MÉTODO PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
IX.1 Estadística descriptiva y analítica.....	44
IX.2 Resumen de parámetros.....	46
RESULTADOS	47
X. ANÁLISIS DESCRIPTIVO BIVARIANTE DE LA MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES PROCEDENTES DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA	48
X.1 %Tejido Muscular v/s Músculo.....	48
X.2 %Tejido Conectivo v/s Músculo.....	51
X.3 %Vasos v/s Músculo.....	54
X.4 N° de Fibras Musculares en 5000µm ² v/s Músculo.....	57
XI. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES EN FUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS PROCEDENTES DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA.....	60
XII. ANÁLISIS DESCRIPTIVO BIVARIANTE DE LA MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES CON PATOLOGÍA.....	62
XII.1 Vv de Tejido Muscular según Patología.....	63
XII.2 Vv de Tejido Conectivo según Patología.....	64
XII.3 Número de Fibras Musculares en 5000µm ² según Patología.....	66
XIII. COMPARACIÓN MÚSCULOS DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA (CONTROLES) vs MÚSCULOS CON PATOLOGÍA.....	68

<i>XIII.1 Comparación Músculo Oblicuo Inferior v/s Patología Paresia del IV Nervio Craneal</i>	69
XIII.1.1 V_V de Tejido Muscular	69
XIII.1.2 V_V de Tejido conectivo	70
XIII.1.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$	72
<i>XIII.2 Comparación Músculo Recto Medial v/s Patología Exotropía Intermitente</i>	73
XIII.2.1 V_V de Tejido Muscular	73
XIII.2.2 V_V de Tejido Conectivo	75
XIII.2.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$	77
<i>XIII.3 Comparación Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Parcial Acomodativa</i>	78
XIII.3.1 V_V de Tejido Muscular	78
XIII.3.2 V_V de Tejido Conectivo	80
XIII.3.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$	82
<i>XIII.4 Comparación Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Infantil o Congénita</i>	83
XIII.4.1 V_V de Tejido Muscular	83
XIII.4.2 V_V de Tejido Conectivo	85
XIII.4.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$	87
DISCUSIÓN	89
CONCLUSIONES	102
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
ANEXOS	117
ANEXO 1A: RESOLUCIÓN INICIAL COMITÉ ÉTICA	118
ANEXO 1B: ÚLTIMA RENOVACIÓN DE RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICA	119
ANEXO 2: MORFOMETRÍA MACROSCÓPICA DE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	120
ANEXO 3: CORRELACIÓN DE V_V DE TEJIDO MUSCULAR ENTRE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	121
ANEXO 4: CORRELACIÓN DE V_V DE TEJIDO CONECTIVO ENTRE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	122
ANEXO 5: CORRELACIÓN DE V_V DE VASOS ENTRE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	123
ANEXO 6: CORRELACIÓN NÚMERO DE FIBRAS MUSCULARES ENTRE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	124
ANEXO 7: CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DE PORCENTAJE DE TEJIDO MUSCULAR Y PORCENTAJE DE TEJIDO CONECTIVO EN LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES	125
A7-1: Músculo Elevador del Párpado Superior	125
A7-2: Músculo Oblicuo Inferior	125
A7-3: Músculo Oblicuo Superior	125
A7-4: Músculo Recto Inferior	126
A7-5: Músculo Recto Lateral	126
A7-6: Músculo Recto Medial	126
A7-7: Músculo Recto Superior	127
ANEXO 8: DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO MUSCULAR SEGÚN PATOLOGÍA	128
ANEXO 9: DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO CONECTIVO SEGÚN PATOLOGÍA	128
ANEXO 10: NÚMERO DE FIBRAS MUSCULARES EN $5000\mu\text{m}^2$ SEGÚN PATOLOGÍA	128
ANEXO 11: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO MUSCULAR ENTRE MÚSCULO OBLICUO INFERIOR V/S PATOLOGÍA PARESIA DEL IV NERVIO CRANEAL	129
ANEXO 12: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO CONECTIVO ENTRE MÚSCULO OBLICUO INFERIOR V/S PATOLOGÍA PARESIA DEL IV NERVIO CRANEAL	129
ANEXO 13: COMPARACIÓN DE NÚMERO DE FIBRAS MUSCULARES EN $5000\mu\text{m}^2$ ENTRE MÚSCULO OBLICUO INFERIOR V/S PATOLOGÍA PARESIA DEL IV NERVIO CRANEAL	129
ANEXO 14: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO MUSCULAR ENTRE MÚSCULO RECTO MEDIAL V/S PATOLOGÍA EXOTROPÍA INTERMITENTE	130

ANEXO 15: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO CONECTIVO ENTRE MÚSCULO RECTO MEDIAL V/S PATOLOGÍA EXOTROPÍA INTERMITENTE	130
ANEXO 16: COMPARACIÓN DE NÚMERO DE FIBRAS MUSCULARES EN 5000 μ m ² ENTRE MÚSCULO RECTO MEDIAL V/S PATOLOGÍA EXOTROPÍA INTERMITENTE	130
ANEXO 17: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO MUSCULAR ENTRE MÚSCULO RECTO LATERAL V/S PATOLOGÍA ENDOTROPÍA PARCIAL ACOMODATIVA	131
ANEXO 18: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO CONECTIVO ENTRE MÚSCULO RECTO LATERAL V/S PATOLOGÍA ENDOTROPÍA PARCIAL ACOMODATIVA	131
ANEXO 19: COMPARACIÓN DE NÚMERO DE FIBRAS MUSCULARES EN 5000 μ m ² ENTRE MÚSCULO RECTO LATERAL V/S PATOLOGÍA ENDOTROPÍA PARCIAL ACOMODATIVA	131
ANEXO 20: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO MUSCULAR ENTRE MÚSCULO RECTO LATERAL V/S PATOLOGÍA ENDOTROPÍA INFANTIL O CONGÉNITA.....	132
ANEXO 21: COMPARACIÓN DE DENSIDAD DE VOLUMEN DE TEJIDO CONECTIVO ENTRE MÚSCULO RECTO LATERAL V/S PATOLOGÍA ENDOTROPÍA INFANTIL O CONGÉNITA.....	132
ANEXO 22: COMPARACIÓN DE NÚMERO DE FIBRAS MUSCULARES EN 5000 μ m ² ENTRE MÚSCULO RECTO LATERAL V/S PATOLOGÍA ENDOTROPÍA INFANTIL O CONGÉNITA.....	132

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN GRÁFICOS, TABLAS Y FÓRMULAS

MEO: Músculo Extraocular

RS: Recto Superior

RI: Recto Inferior

RM: Recto Medial

RL: Recto Lateral

OS: Oblicuo Superior

OI: Oblicuo Inferior

EPS: Elevador del Párpado Superior

PIV: Paresia del IV Nervio Craneal

EXIN: Exotropía Intermitente

ENAC: Endotropía Parcial Acomodativa

ENIF: Endotropía Infantil o Congénita

V_v: Densidad de Volumen

S_v: Densidad de Superficie

L_v: Densidad de Longitud

N_T: Número Total

N_v: Densidad de número

L_T: Longitud de Línea Total

A_T: Área Test

V: Volumen

μm²: Micrómetro Cuadrado

INTRODUCCIÓN

El Estrabismo es una patología común dentro de la Oftalmología que afecta a los músculos extraoculares o músculos extrínsecos del globo ocular. Se caracteriza por la pérdida espontánea y permanente del paralelismo de los ejes visuales oculares. Puede ser unilateral o bilateral sin heterotropía (Real Academia Nacional de Medicina, 2012). Corresponde a la desalineación ocular causada por distintos mecanismos, siendo las paresias, las restricciones o, más frecuentemente, la hiperfunción secundaria y/o primaria de dichos músculos, lo que se traduce en una alteración del balance de las fuerzas involucradas en la motilidad del globo ocular.

En la práctica clínica no siempre se objetiva que un músculo hipofuncionante sea atrófico, o que un músculo hiperfuncionante tenga aumentado su tamaño, ya sea por hipertrofia de sus fibras o por aumento del tejido conectivo. En este sentido, pacientes con paresia del músculo oblicuo superior, en los cuáles hay además una hiperfunción del músculo oblicuo inferior ipsilateral, medidos con Resonancia Nuclear Magnética, frecuentemente presentan un área muscular normal a pesar de la hiperfunción del músculo oblicuo inferior (Kono & Demer, 2003).

Es difícil establecer un patrón claro sobre las características patológicas o los cambios adaptativos que se producen en estos músculos (Porter et al., 1995) ya que no siempre se da la premisa que una mayor función se corresponda con una mayor área y que la inervación del músculo dependa de los mecanismos de adaptación que se han dado en el control neural.

Además, en la práctica diaria, no siempre se observa que un músculo hiper o hipofuncionante responda de la misma manera frente a un debilitamiento o

reforzamiento de su función. Este hecho explicaría, al menos en parte, que el éxito alcanzado en la cirugía de estrabismo sea del 80 al 90% para los estrabismos convergentes y del 70 al 80% para los estrabismos divergentes (Morgado & Salgado, 2011).

Muchos de los estudios de estabilidad posterior a la cirugía de estrabismo solo describen los resultados de alineamiento postquirúrgico pero no su estabilidad a largo plazo (Christiansen, 2009). Así, se puede considerar que “*el realineamiento después de la cirugía de estrabismo no es tan buena ni tan estable como sería deseable*” (Repka, 2009).

Estas inconsistencias plantean la posibilidad de que exista un cambio en el *input* neural con un músculo anatómicamente normal, o que la actividad contráctil se vea afectada por una alteración en sus fibras musculares.

Desde hace más de 150 años se ha aplicado una manipulación quirúrgica en los músculos extraoculares sin tener evidencia del impacto microestructural de esta intervención (Porter et al., 1995). Además, no hemos encontrado trabajos que comparen los resultados histopatológicos de muestras musculares humanas en los distintos tipos de estrabismo desde una perspectiva estructural.

Los músculos extraoculares presentan características particulares respecto a otros músculos esqueléticos. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales han demostrado que los clásicos esquemas de clasificación de las fibras musculares no son aplicables a ellos, y por lo tanto, es posible que estos músculos respondan de manera

diferente a manipulaciones experimentales y quirúrgicas (Porter et al., 1995; Ludwig & Chow, 2000).

Es por este motivo que nos hemos propuesto realizar este trabajo, con el objetivo de estudiar si existe una correlación entre la estructura y la función de los músculos implicados en los diferentes tipos de estrabismo. Para cumplir con este objetivo hemos estudiado y realizado una revisión bibliográfica de la anatomía macroscópica, microscópica y del desarrollo de los músculos extraoculares, así como de los fundamentos estereológicos y de las características de las patologías a estudiar.

I. ANATOMÍA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES Y ANEXOS

Existen siete músculos extraoculares o extrínsecos, con características de músculo estriado, en contraposición a los tres músculos intrínsecos o intraoculares que presentan características de músculo liso y cuya acción es refleja. El grupo de los músculos extraoculares está formado por el músculo elevador del párpado superior, el cual, como el nombre lo define, no presenta una acción directa sobre el movimiento del globo ocular, pero debido a su localización, estructura e inervación se incluye dentro de este grupo. Los otros músculos son los rectos superior, inferior, medial y lateral y los oblicuos superior o mayor e inferior o menor. Estos seis últimos músculos son los responsables del movimiento del globo ocular en todas las direcciones, presentando un origen esquelético y una inserción escleral (Standring, 2016).

Los músculos extraoculares forman parte del llamado “aparato oculomotor”, el cual está integrado por dichos músculos, por los nervios oculomotores y por el sistema fascial orbitario. Este último representado por la fascia orbitaria propiamente dicha, o cápsula de Tenon, por sus prolongaciones orbitarias y por los ligamentos de contención (Standring, 2016; Moore et al., 2018)

I.1 Descripción anatómica de los músculos extraoculares

I.1.1 Músculos rectos

Se dirigen desde el vértice de la órbita al globo ocular (ver Figura 1). Presentan un origen común en el vértice de la órbita, en el denominado *anillo tendinoso común o tendón de Zinn* (Dauber, 2006; Standring, 2016). Este tendón se inserta en el borde medial de la fisura orbitaria superior (hendidura esfenoidal). El origen de los músculos

puede presentar variaciones en dicho tendón, pero mantienen una dirección relativamente constante hacia su inserción (Tubbs et al., 2016). Además, el tendón permite la comunicación de la cavidad craneal con la órbita, dejando paso al nervio óptico (II nervio craneal), a la arteria oftálmica (rama de la arteria carótida interna), a los nervios abducens (VI nervio craneal), oculomotor (III nervio craneal), nasociliar (rama de la división oftálmica del nervio trigémino) y raíz simpática del ganglio ciliar u oftálmico (de Willis). Todos estos elementos penetran así en el interior del cono muscular (Standring, 2016; Moore et al., 2018).

Los músculos rectos divergen hacia delante formando un cuerpo muscular por detrás y alrededor del bulbo ocular. Se asemejan a cintas rectangulares, alargadas y planas, que se insertan en la esclerótica, por delante del ecuador del globo ocular.

I.1.1.1 Músculo recto superior: se origina en el anillo tendinoso común (tendón de Zinn), justo por encima y ligeramente lateral al nervio óptico. Se dirige hacia delante, relacionándose en su origen con el músculo oblicuo superior, para luego quedar cubierto por el músculo elevador del párpado superior (ver Figura 1). Su inserción se realiza en la esclerótica mediante una línea oblicua, por delante del ecuador del globo ocular, a unos 7 u 8 mm por detrás del surco escleral (limbo esclerocorneal) (Dauber, 2006; Standring, 2016; Moore et al., 2018). Su función principal es mover el globo ocular de tal forma que la córnea (polo anterior) quede dirigida hacia arriba y medialmente (elevación y aducción) (Standring, 2016).

I.1.1.2 Músculo recto inferior: se origina en el anillo tendinoso común, justo por debajo de la parte medial de la fisura orbitaria superior, mediante una gran banda

muscular que en algunos casos puede relacionarse con el nervio óptico (Tubbs et al., 2016). Se dirige hacia delante para insertarse en la esclerótica mediante una línea oblicua, por delante del ecuador del globo ocular, a unos 6 a 6,5 mm por detrás del surco escleral (Dauber, 2006; Standring, 2016). En su inserción se relaciona con el músculo oblicuo inferior, el cual queda en una posición más inferior (ver Figura 1). Su función principal es mover el globo ocular de tal forma que la córnea se dirija hacia abajo (depresión) (Standring, 2016).

I.1.1.3 Músculo recto medial: se origina en el anillo tendinoso común, justo medial y caudal al conducto óptico y a la parte medial de la fisura orbitaria superior. Su trayecto adquiere una posición vertical, paralelo a la pared medial de la órbita, para insertarse en la esclerótica, por delante del ecuador y a unos 5,5 mm por detrás del surco escleral (Dauber, 2006; Standring, 2016) (ver Figura 1). El tendón de inserción emite un ligamento suspensorio medial, por debajo del globo ocular, y una expansión (*lacertus*) al hueso lagrimal (Dauber, 2006). Su función principal es mover el globo ocular de tal forma que la córnea quede dirigida hacia medial (aducción), por lo cual la acción conjunta de ambos rectos mediales produce convergencia ocular (Standring, 2016).

I.1.1.4 Músculo recto lateral: se origina del anillo tendinoso común, justo lateral al conducto óptico y a la parte medial de la fisura orbitaria superior. Su trayecto adquiere una posición vertical, paralelo a la pared lateral de la órbita, para insertarse en la esclerótica, por delante del ecuador entre unos 5,5 mm (Dauber, 2006) a 7 mm (Standring, 2016) por detrás del surco escleral (ver Figura 1). El tendón de inserción emite un ligamento suspensorio lateral, por debajo del globo ocular, y una expansión

(*lacertus*) al hueso cigomático (Dauber, 2006). Su función principal es mover el globo ocular de modo que la córnea se dirija hacia lateral (abducción) (Standring, 2016).

La unión de las inserciones esclerales de los cuatro músculos rectos determina una línea de trayecto espiral (la espiral de Tillaux) (Rouvière & Delmas, 2005; Dahlmann-noor, 2008).

1.1.2 Músculos oblicuos

1.1.2.1 Músculo oblicuo superior (mayor): se origina en la parte medial del anillo tendinoso común, así como en el cuerpo del hueso esfenoides, craneal y medial al conducto óptico y al origen del músculo recto superior (Standring, 2016). El tendón de este músculo se dirige hacia delante, siguiendo el borde superior y medial de la órbita, para alcanzar la tróclea ubicada en el hueso frontal. A nivel de la tróclea, el tendón presenta una cubierta sinovial (Standring, 2016). El tendón realiza una angulación en dicha tróclea (hipomoclon) donde cambia de sentido para dirigirse hacia afuera, atrás y abajo. Su inserción se realiza mediante un tendón aplanado en el cuadrante superior y lateral de la parte posterior del ecuador del globo ocular (ver Figura 1), quedando entre las inserciones de los músculos recto superior y recto lateral (Standring, 2016; Moore et al., 2018). Al quedar detrás del ecuador, este músculo genera una elevación del polo posterior del globo ocular y una depresión del polo anterior en una posición aducida (Standring, 2016).

1.1.2.2 Músculo oblicuo inferior (menor): su origen es óseo, y a diferencia de los otros músculos extraoculares, se realiza en la parte anterior y medial de la pared inferior (suelo) de la órbita. El origen se realiza en el maxilar, lateralmente a la fosa nasolagrimal. Se dirige hacia atrás y afuera, entre el suelo de la órbita y el músculo

recto inferior y luego entre el globo ocular y el músculo recto lateral. Su inserción se realiza en el cuadrante inferior y lateral de la parte posterior del ecuador del globo ocular (ver Figura 1), quedando entre los músculos recto inferior y recto lateral, próximo a la inserción del músculo oblicuo superior (Standring, 2016; Moore et al., 2018). Este músculo genera una depresión del polo posterior del globo ocular y una elevación del polo anterior en una posición aducida. También permite movimientos de lateralidad (abducción) (Standring, 2016).

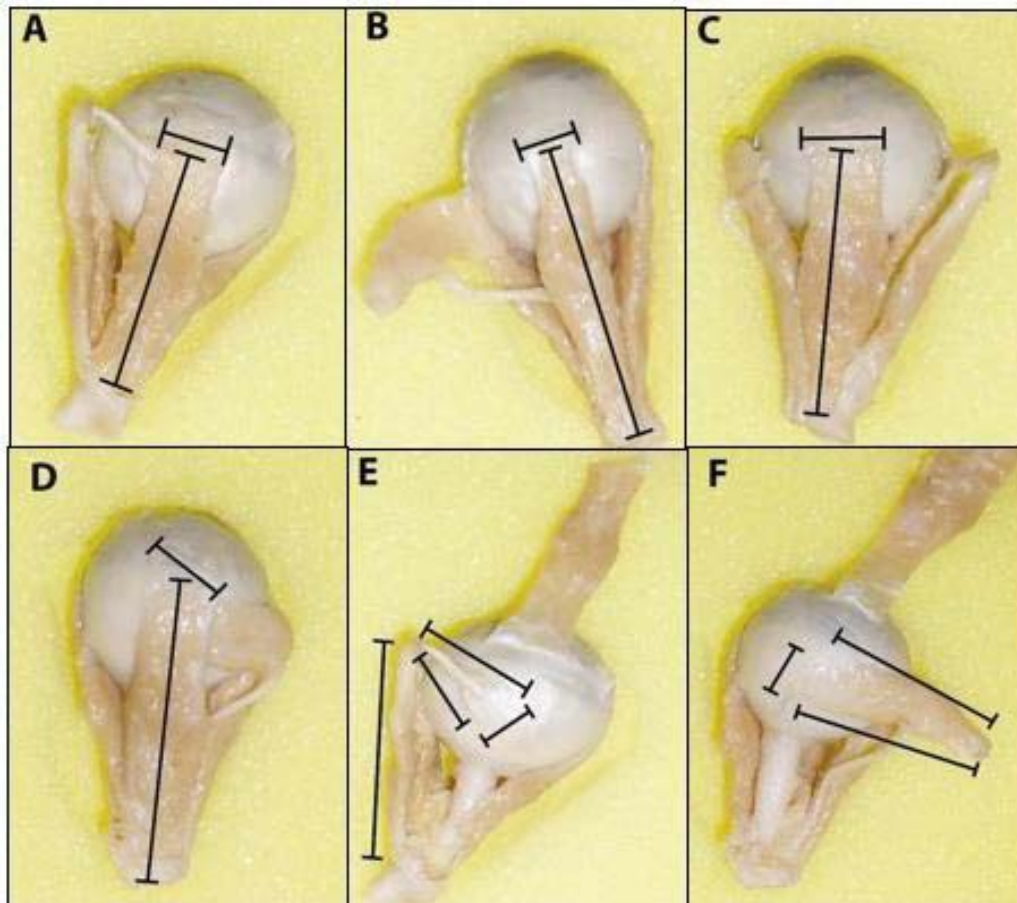


Figura 1: Vista superior de recto superior (A), vista inferior de recto inferior (B) vista medial de recto medial (C) vista lateral de recto lateral (D) vista superior de oblicuo superior con recto superior reflejado anteriormente (E), vista inferior de oblicuo inferior con recto lateral reflejado anteriormente (F) (de Villarreal-Silva et al., 2013).

I.2 Inervación e irrigación de los músculos extraoculares

Los músculos recto superior, recto medial, recto inferior y oblicuo inferior reciben su inervación del nervio oculomotor (III nervio craneal). El músculo recto lateral recibe inervación del nervio abducens (VI nervio craneal) y el músculo oblicuo superior recibe inervación del nervio troclear (IV nervio craneal) (Dauber, 2006; Standring, 2016; Moore et al., 2018).

La irrigación arterial del músculo recto superior procede de ramas de la arteria oftálmica; la del músculo recto inferior de ramas de la arteria oftálmica y de la arteria infraorbitaria; la del músculo recto medial de ramas de la arteria oftálmica; la del músculo recto lateral de ramas de la arteria oftálmica y/o directamente de la arteria lagrimal; la del músculo oblicuo superior de ramas de la arteria oftálmica y directamente de la arteria supraorbitaria; y la del músculo oblicuo inferior de ramas de la arteria oftálmica y de la arteria infraorbitaria (Standring, 2016).

El drenaje venoso está determinado por la vena oftálmica superior, la cual drena al seno cavernoso, y por la vena oftálmica inferior que drena tanto en el seno cavernoso como en el plexo pterigoideo de la fosa infratemporal (Standring, 2016; Moore et al., 2018).

I.3 Sistema fascial orbitario

Es una envoltura delgada, densa, de tejido conectivo, de origen mesenquimatoso, que procede del sistema membranoso intracraneal (duramadre) prolongándose por el sistema fascial cefálico extracraneal. Se considera que este sistema está constituido por tres estructuras, continuas entre ellas: la vaina del globo ocular (cápsula de Tenon), las

envolturas musculares y las prolongaciones orbitarias (Lemke & Lucarelli, 2012; Pastor, 2012; Turvey & Golden, 2012).

1.3.1 Vaina del globo ocular o cápsula de Tenon: es una envoltura de tejido conectivo que encontramos entre el globo ocular y la grasa orbitaria, rodeando a la esclerótica pero dejando un espacio entre ambas: el espacio epiescleral (Dauber, 2006). Por detrás se une a la esclera y al nervio óptico mientras que por delante termina bajo la conjuntiva justo por detrás de la unión esclerocorneal, uniéndose a la esclera a través de finas bandas de tejido conectivo (Standring, 2016). Aísla el globo ocular de la parte posterior de la órbita, donde queda atravesada por diferentes estructuras: nervio óptico, nervios y arterias ciliares posteriores, venas oftálmicas y por los seis músculos motores del globo ocular.

Además de rodear el globo ocular, la cápsula de Tenon envía prolongaciones a los músculos que la atraviesan así como a las paredes orbitarias, desempeñando un papel mecánico importante (McClung et al., 2006).

1.3.2 Envolturas musculares: la cápsula de Tenon emite prolongaciones conjuntivas a los tendones que la atraviesan, formando una vaina tanto a los tendones como a los propios cuerpos musculares (Koornneef, 1977). Cada uno de los tendones de los seis músculos extraoculares presenta una vaina conjuntiva, en forma de dedo de guante, que se extiende desde la cápsula de Tenon hasta su inserción escleral, a la cual se adhiere íntimamente. Las vainas tendinosas de los cuatro músculos rectos están unidas entre sí por expansiones laterales, que se extienden en sentido ecuatorial y que en su trayecto

forman adherencias con la cápsula de Tenon. Cada músculo extraocular, incluido el elevador del párpado superior, tiene su propia vaina muscular.

1.3.3 Prolongaciones orbitarias y ligamentos de contención: las expansiones de la fascia muscular es relevante por la inserción que realizan (Standring, 2016). Las expansiones fibrosas de los músculos recto medial y recto lateral están más desarrolladas, especialmente la del recto lateral, debido a la conexión con otros ligamentos (por ej. ligamento de Lockwood, ligamento de Whitnall, cantal del párpado) donde se observan algunas fibras de musculatura lisa (Standring, 2016). Mustardé (1968) describe que estos ligamentos tienen un papel mecánico importante; sin embargo, la capacidad que tengan para limitar algún movimiento ha sido recientemente cuestionada (Standring, 2016). Las prolongaciones de los músculos recto superior y recto inferior alcanzan el borde orbitario y se continúan hacia los párpados.

Otras expansiones fasciales con inserción en la esclera, próxima a su inserción muscular, fueron identificadas mediante resonancia magnética por Miller (1989) y han sido descritas con detalle en los últimos años (Demer et al., 1995; Ruskell et al., 2005). Se les denomina «poleas» de los músculos extraoculares.

El nombre de polea (*poulie*) fue utilizado por primera vez en el siglo XIX por Sappey. Cada polea consiste en una vaina y en un anillo colágeno localizado cerca del ecuador del globo ocular, en la cápsula de Tenon, unida a la pared orbitaria, a los músculos extraoculares adyacentes, y a la fascia ecuatorial de Tenon, mediante unas bandas en cabestrillo que contienen colágeno, elastina y una amplia concentración de músculo liso (Demer, 2004). Uno de los avances más actuales en el campo de la

cinemática ocular ha sido la caracterización de las denominadas “poleas” de los músculos extraoculares. Una polea es una estructura anatómica que desvía la trayectoria del músculo y actúa como una inserción funcional (van den Bedem et al., 2005) postulándose que el tejido conectivo perimuscular forma una vaina alrededor de los músculos rectos y funciona como una polea que modifica el origen funcional del músculo.

Las poleas son esencialmente tractos de fibras de colágeno, pero también contienen abundantes fibras elásticas y células musculares lisas, controladas por el sistema nervioso autónomo (Osanai et al., 2009).

La flexibilidad de las poleas, las cuáles pueden desplazarse hacia atrás y hacia delante, así como la presencia de músculo liso, hacen suponer que no se trata de estructuras estáticas sino que pueden cambiar su posición activamente (van den Bedem et al, 2005; Ruskell et al., 2005). Esta teoría explica una serie de peculiaridades cinemáticas del movimiento de los globos oculares (Wong, 2004), especialmente en movimientos hacia posiciones terciarias, que hasta ahora no tenían explicación convincente (Thurtell et al., 2000).

II. EMBRIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES

La formación del sistema muscular requiere coordinación entre derivados mesenquimales y una variedad de interacciones epitelio/mesenquimales. El mesénquima derivado de las células de la cresta neural y el paraxial producen la mayor parte de músculos, ligamentos y fascias cráneo faciales (Gilbert, 2005; Infante Contreras, 2009). La diversidad funcional entre los músculos se debe a los tipos de composición de miosina, principalmente de cadena pesada, siendo los de la región cráneo-facial mucho más complejos en su constitución que los del resto del cuerpo humano, encontrando una isoforma de miosina única en los músculos extraoculares (Wieczorek et al., 1985; Pedrosa-Domellöf et al., 1993). Es por ello que se definen tres tipos de Alotipos músculo-esqueléticos: los correspondientes a músculos del tronco y miembros, a músculos masticatorios y a músculos extraoculares (Hoh & Hughes, 1988).

La musculatura de los arcos faríngeos deriva del mesodermo paraxial de los somitómeros y de los somitas occipitales. Los músculos que forman cada arco son inervados por una rama específica de un nervio craneal (ver Figura 2), y cada esbozo muscular hace su emigración acompañado de su nervio. Así, el origen embriológico de cada músculo puede determinarse por su inervación, norma que se ve reflejada en los músculos extraoculares (Emerson & Hauschka, 2004; Sadler, 2016).

La gran especificidad que presentan los músculos extraoculares, al ser los músculos más rápidos en mamíferos con unidades motoras muy pequeñas, refleja un origen embriológico complejo (Pedrosa-Domellöf et al., 2000).

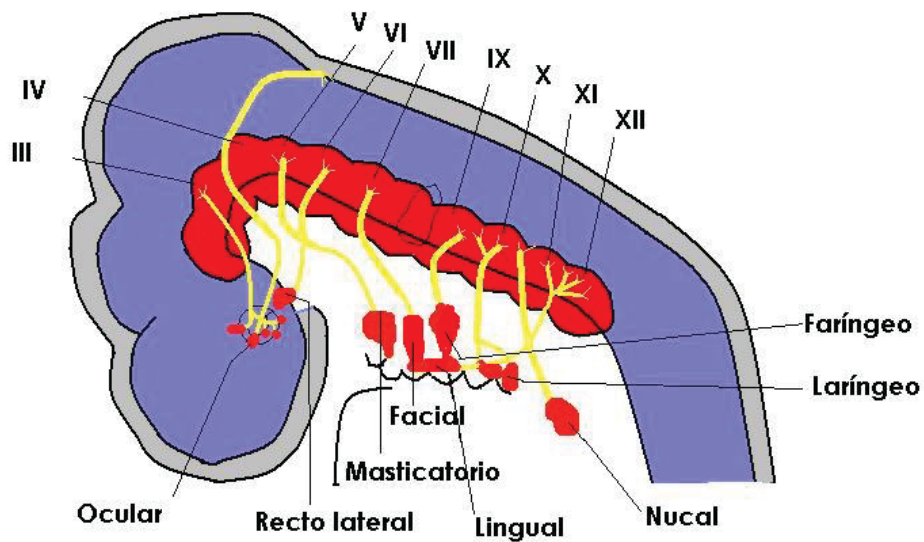


Figura 2: Origen de los músculos cráneo faciales y su inervación (de Infante Contreras, 2009)

En el desarrollo de los músculos extraoculares, el mesodermo paraxial de cada somita y somitómero está relacionado con un nervio craneal específico (ver Tabla 1).

Origen mesodérmico	Músculos	Inervación
<i>Somitómeras 1,2</i>	Músculos RS, RI y RM. Músculo OI	III par (nervio oculomotor)
<i>Somitómera 3</i>	Músculo OS	IV par (nervio troclear)
<i>Somitómera 4</i>	Músculos masticatorios: temporal, masetero, pterigoideo lateral, milohiideo, vientre anterior del músculo digástrico, músculo tensor del tímpano y músculo tensor del velo del paladar	V par (nervio trigémino): Rama mandibular
<i>Somitómera 5</i>	Músculo RL	VI par (nervio abducens)

Tabla 1: Origen mesodérmico de los músculos extraoculares con su inervación respectiva.

Los músculos extraoculares presentan importantes diferencias estructurales y funcionales respecto al resto de los músculos esqueléticos. Estas diferencias han sido establecidas en humanos y en mamíferos de otras especies (Irvine, 1936). Entre las principales diferencias estructurales conocidas destacan el mayor contenido de tejido elástico, la extensa inervación con pequeñas unidades motoras (10 fibras por motoneurona) y fibras musculares de menor diámetro. Las fibras musculares de los músculos extraoculares no son clasificables dentro de la nomenclatura tradicional del músculo esquelético (Irvine, 1936; Porter et al., 1995). Las diferencias antes mencionadas explican las características funcionales únicas de los músculos extraoculares así como la alta precisión de los movimientos oculares (Porter et al., 1995). A pesar de lo expuesto anteriormente, en la literatura existe escasa información respecto a las características histológicas normales de cada músculo extraocular humano.

Parece relevante que ciertos procesos embriológicos pueden explicar la alteración morfológica en los diferentes estrabismos. Así, durante el proceso de miogénesis, el aspecto fundamental de la diferenciación del tejido conectivo es la producción de una condensación mesenquimal o *blastema*, que funciona como la unidad básica desde la cual se construye la morfología durante el desarrollo.

Por otra parte el tejido conectivo que recubre las fibras musculares de los músculos extraoculares deriva de células de la cresta neural, de donde también procede el tejido conectivo que rodea a los miocitos de estos músculos.

Una hallazgo interesante es que en una etapa inicial del desarrollo, el músculo orbital de “Müller”, el cual corresponde a una delgada capa de músculo liso que abarca la fisura orbitaria inferior, va a separar el contenido orbitario del espacio orbitario circundante para mantener condiciones adecuadas para el desarrollo de grasa orbital y los tejidos conectivos para luego más tarde, este músculo orbitario sea reemplazado por fibras colágenas que al parecer proporcionan una guía para la calcificación de la pared orbitaria ósea inferoposterior (Osanai et al., 2011).

III. ESTEREOLOGÍA Y DATOS ESTEREOLÓGICOS DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES

III.1 Estereología general

La Estereología es un método que permite estudiar estructuras tridimensionales a partir de cortes bidimensionales, seriados, paralelos y equidistantes, aplicando fórmulas matemáticas basadas en la probabilidad geométrica y siendo estadísticamente significativa. Deriva de las palabras *Estereo* = sólido y *Logia* = estudio, y su fundamento matemático se basa en la geometría integral, en la teoría de la medida, en la probabilidad y en el muestreo geométrico; todo ello permite realizar estimaciones no sesgadas (Mandarim-de-Lacerda, 2003).

El análisis morfológico a través de la estereología ha permitido obtener datos cuantitativos relevantes en diversas estructuras anatómicas e histológicas. Los investigadores han visto en la estereología una herramienta muy útil en estos casos, y aunque su aplicación en diversas ciencias se ha incrementado, también se ha cuestionado su eficiencia y su eficacia. Sin embargo, otros autores (Weibel, 1979; Gundersen et al., 1988; Howard & Reed, 1998; Gundersen, 2002; Mouton, 2002; Mandarim-de-Lacerda, 2003) han demostrado las virtudes de esta herramienta y las ventajas del método con gran fundamento y certeza estadística, destacando que al entregar resultados cuantitativos estos presentan la gran ventaja de ser reproducibles.

Para obtener un resultado fiable en un estudio estereológico, se deben considerar los siguientes aspectos (Mandarim-de-Lacerda, 2003):

- **Obtención del tejido a estudiar:** es relevante considerar si es necesario disponer del órgano completo o basta con una parte de él, ya que esto influiría directamente en un resultado erróneo. True (1996) señala que la estereología aplicada en Anatomía Patológica es útil en el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades.
- **Determinación de volumen:** si la muestra en estudio es un órgano completo es posible determinar su volumen a través del principio de “desplazamiento de líquidos de Arquímedes”. Mouton (2002) hace referencia al matemático italiano Buonaventura Cavalieri (un estudiante de Galileo Galilei) respecto a la obtención del volumen de una estructura a través de secciones de un grosor determinado de la misma. Para ello se debe conocer el número de trozos obtenidos y la distancia entre los planos. Este método es sumamente útil en órganos que absorben agua o que no provocan desplazamiento de agua. Posteriormente, en el siglo XX, Walter Scherle (1970) demostró que era posible determinar el volumen de pequeños órganos, si éstos eran sumergidos en una solución isotónica salina y se registraba el peso del órgano en esta solución (W). Esto se basa en que la solución fisiológica posee una gravedad específica (G_e) de 1,0048, siendo este valor similar a 1 y por lo tanto $V \approx W / G_e$
- **Isotropía de la estructura:** ciertos órganos presentan característica isotrópicas en su estructura, es decir existe una similitud histológica entre una sección y otra del mismo órgano. Uno de ellos es la glándula tiroides, pero en aquellos órganos en los que existen tejidos distribuidos irregularmente, con dimensiones y formas diferentes, como es el caso del riñón, se hace necesario “transformarlo” de órgano anisotrópico a isotrópico. Esta “transformación” puede ser realizada mediante dos técnicas: el *orientator*, descrita por Mattfeldt et al. (1990) la cual

consiste en realizar cortes aleatorios del órgano, alternándose en todos los sentidos alrededor de la estructura. Una vez se realiza una cantidad de cortes suficiente, de manera aleatoria, podemos considerar que el último corte es uniformemente isotrópico. El de *secciones verticales*, descrito por Dorph-Petersen (1999), considera que cortes longitudinales fijados a una dirección axial de forma arbitraria es otra manera de obtener estructuras isotrópicas para un estudio estereológico.

- **Sistema de test:** para el análisis estereológico existen diversas plantillas test que contienen información en relación a líneas, puntos y un marco compuesto. Estas plantillas se proyectan sobre el campo a estudiar lo cual permite obtener los datos estereológicos. El sistema test más utilizado es el sistema “*Test Multipropósito M42*” (ver Figura 3).

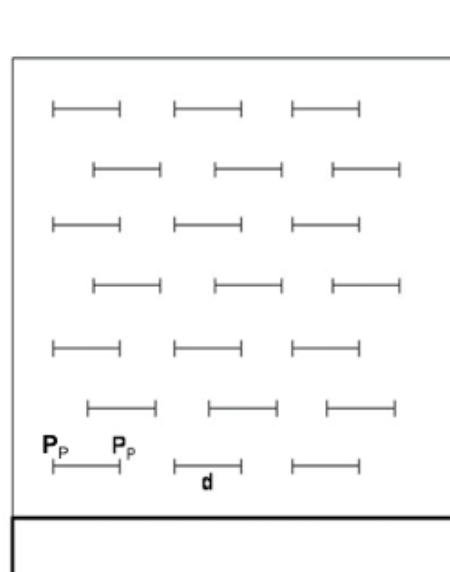


Figura 3: Sistema test M42. Líneas cortas (d) y dos puntos test, uno en cada extremo (P_p). Las líneas más gruesas son las llamadas líneas prohibidas.

Este sistema cuenta con 21 líneas cortas de un diámetro (d) que está dado por la calibración que se realice en el microscopio. Cada línea termina en dos puntos, uno en cada extremo, lo cual da un total de 42 puntos (P_T), todo dentro de un marco el cual presenta dos líneas de mayor grosor, las cuales pueden considerarse como las “líneas prohibidas”, las cuales permitirán el análisis estereológico (ver Figura 4). Este sistema tiene un A_T de $36,36 \times d^2$, una L_T de $21 \times d$.

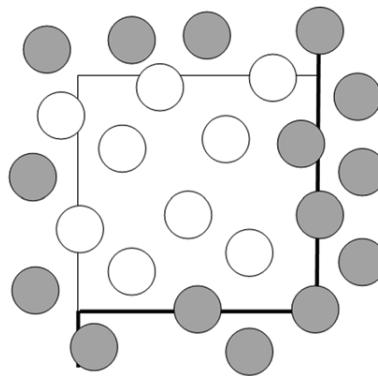


Figura 4: Línea gruesa representa la “línea prohibida” (todas las estructuras que toquen esta línea no se consideran).

Con este sistema es posible obtener parámetros estereológicos, como densidad de volumen (V_V), densidad de superficie (S_V) y densidad de longitud (L_V).

La V_V está determinada por el cociente entre el número de puntos que alcanza la estructura a medir (P_p) por el P_T . Esto determina un valor representado en porcentaje de la estructura (%)

$$V_V (\text{estructura}) = P_p/P_T$$

La S_V , determinado por el cociente entre 2 veces las intersecciones (I) contadas sobre la estructura del M42 y la longitud total de las líneas del M42 (L_T). Así la

interpretación está dada por cuántas unidades cuadradas de estructura se encuentran en una unidad cúbica del órgano.

$$S_V(\text{estructura}) = 2I/L_T$$

La L_V debe ser usada para determinar el volumen de estructuras tubulares o semejantes. Clásicamente se asume que la L_V es equivalente a la densidad de estructuras en el A_T cuando éstas son prácticamente rectilíneas, y cuando esto no es confirmado, la subestimación de L_V es del orden del 30% de error; por tanto la fórmula más adecuada se basa en la sumatoria del cociente entre el radio mayor (a) y menor (b) de la elipse formada cuando un cilindro es seccionado por un plano, dividido por la sumatoria de las áreas totales estudiadas, con menos de un 5% de error aunque exista tortuosidad de la estructura.

$$L_{V(\text{estructura})} = \sum a/b / \sum A_T$$

Otro parámetro que es posible determinar gracias al sistema M42 es la densidad de número (N_V), es decir el número de estructuras por unidad cúbica. El problema existente es de sobrestimación de conteo en un plano, ya que al realizar un corte de un tejido y visualizarlo es muy probable que uno vaya a observar células que están en diferentes planos de altura pero que no corresponden al plano en estudio. Para eliminar estos problemas existen dos métodos: el método *disector* y el método *fractionator*.

El *disector* es un método descrito por Sterio (1984) y consiste en contar estructuras teniendo la precaución de definir un plano. Para ello el *disector* óptico es posible usando un microscopio de luz adaptado con una platina móvil para el *axis-z*. Así es posible saber exactamente la distancia entre “*look up plane*” o “*look down plane*”. En

el *disector* físico los conteos se realizan en muestras de grosor conocido obtenidas del micrótopo, por lo tanto, se debe saber el espesor del tejido que separa las dos caras (e) y el área determinada por el sistema test M42 (A_T), así se calcula el volumen del tejido delimitado ($V_{(dis)}$) y se evalúa directamente el N_V de la estructura.

$$N_{V(estructura)} = \sum Q/V_{(dis)} \quad V_{(dis)} = e \times A_T$$

Al saber el número de estructura por unidad cúbica es posible estimar el número total de estructura estudiada (N_T) en un órgano, gracias a la obtención del volumen descrito con algunos de los métodos, siendo el más adecuado el método de Scherle (1970).

$$N_{T(estructura)} = N_{V(estructura)} \times V$$

El método *fractionator*, descrito por Gundersen (2002), es usado para el estudio de un órgano completo, en el que se secciona macroscópicamente todo el órgano y luego se va tomando una fracción conocida de estos cortes; se sigue seccionando, se hace el conteo y se multiplica por las fracciones para componer el número absoluto de objetos. Es un método más bien engorroso ya que es necesario disponer de instrumental adecuado que permita seccionar el órgano en varios trozos del mismo tamaño.

Mandarim-de-Lacerda (2003) describió otros sistemas *test*, entre ellos el sistema de 36 puntos (ver Figura 5). Es un sistema muy eficaz pero que excluye la S_V ya que no posee líneas test. La ventaja de ello es que permite un conteo más fácil con mayor precisión.

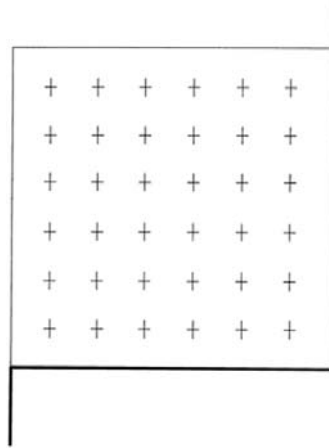


Figura 5: Sistema test de 36 puntos. Al no poseer líneas permite un fácil y preciso conteo de estructuras (de Mandarim-de-Lacerda, 2003).

Otro sistema es el *arco cicloide* (ver Figura 6), muy útil en muestras estratificadas o muestras isotrópicamente convertidas por el método de sección vertical. Presenta tanto cruces como puntos test ($n = 16$). La longitud del arco cicloide está definida por una línea corta (l/p) (de Mandarim-de-Lacerda, 2003).

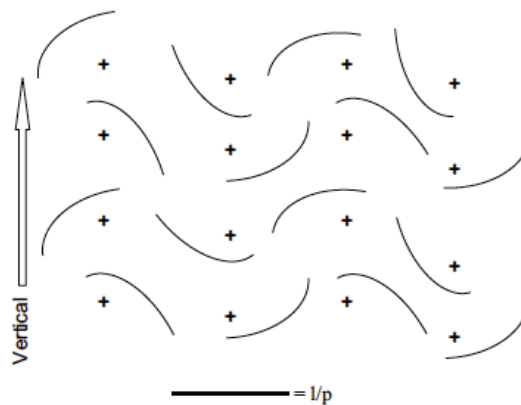


Figura 6: Sistema test de Arco cicloide. El sistema debe estar alineado con la flecha ubicada al lado izquierdo (de Mandarim-de-Lacerda, 2003).

III.2 Validación estadística de la estereología

Uno de los principios de la estereología es obtener, con el mínimo de recursos, la mayor cantidad de datos, pero que estos determinen resultados exactos e inequívocos. Para ello el índice de significancia debe ser menor a 0,05 por lo cual es necesario que el número mínimo de la muestra (n) sea de 5 ya que:

$$p = (1/2)^n \quad p = (1/2)^5 \quad p < 0,05$$

Mandarim-de-Lacerda (2003) y Cruz-Orive & Weibel (1990) señalan que más de 200 puntos de una estructura no aumenta la eficiencia de un resultado, por lo cual, en la práctica, contando 5 campos de 5 láminas da un total de 25 campos; y si las muestras tienen un mínimo de 5 daría un total de 125 campos estudiados. Dependiendo del tipo de distribución de los datos, se determina usar estadística paramétrica o no paramétrica con el uso de tendencias centrales, variabilidades, desviaciones y uso de test.

En relación a los músculos extraoculares no se han realizado estudios estereológicos, ni en humanos ni en animales, que cuantifiquen las estructuras normales que los constituyen, existiendo sólo evidencia cualitativa. Existen solamente algunos análisis genéricos planimétricos de aumento, disminución, hiper o hipotrofia de tejidos de acuerdo a un estado patológico ocular o general. Esta información será detallada más adelante, en el análisis de las patologías y en la discusión de este trabajo.

IV. ANTECEDENTES DE ESTRABISMO Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Los músculos extraoculares son el principal blanco terapéutico en el tratamiento quirúrgico del estrabismo. Existen pocos estudios de los cambios histopatológicos que presentan los músculos extraoculares en pacientes con estrabismo; y las series en que se describen las características morfológicas de los músculos extraoculares normales son escasas. Publicaciones recientes han demostrado que existen cambios histológicos relevantes en los músculos extraoculares de pacientes con estrabismo, haciendo referencia a un aumento en la densidad del tejido conectivo (Stager et al., 2013). También se han mencionado notables alteraciones en la composición molecular de los músculos extraoculares en individuos con estrabismo, existiendo un aumento de la expresión de colágeno y reducción de la expresión de miosina y de otras moléculas relacionadas al miofilamento (Agarwal et al., 2016).

De los diferentes tipos de Estrabismos, destacamos para este estudio los siguientes:

IV.1 Paresia del IV nervio craneal

Los principales hallazgos descritos en pacientes con paresia del IV nervio craneal han sido: presencia de vacuolización en el músculo hiperfuncionante, agregados mitocondriales que sugieren alternaciones miopáticas del músculo afectado (oblicuo superior), y que estos agregados serían más abundantes en pacientes con hiperfunción primaria del músculo oblicuo inferior que en la hiperfunción secundaria a paresia del oblicuo superior (Spencer & McNeer, 1980; Meyer et al., 1984; Choi & Chang, 1992).

Las parálisis o paresias del músculo oblicuo superior, por afectación del IV nervio craneal, se presentan frecuentemente como estrabismos verticales y se clasifican en congénitas o adquiridas (Lueder, 2016).

La paresia del IV nervio craneal congénita es la más frecuente de las que afectan a los nervios craneales, y es la primera causa de torticolis de etiología ocular en niños (Engel, 2015). Además, la paresia del IV nervio craneal es la causa más frecuente de estrabismo vertical adquirido. El nervio troclear es el único nervio craneal que sale por la superficie dorsal del tronco del encéfalo (mesencéfalo) y su trayecto intracraneal es extenso y vulnerable ante traumatismos, siendo esta la etiología más común de parálisis adquirida del músculo oblicuo superior. Otras etiologías son las vasculares y las tumorales (Brazis, 2009).

En las parálisis congénitas del músculo oblicuo superior podemos encontrar hallazgos radiológicos, como son: ausencia congénita del tendón del músculo oblicuo superior, trayecto muscular atípico, o alteraciones de las poleas musculares (Engel, 2015). La mayoría de los pacientes que presentan parálisis del músculo oblicuo superior desarrollan, a lo largo de su cuadro clínico, hiperfunción del músculo oblicuo inferior, condición que explicaría varios de los signos (ver Figura 7). Por ello, uno de los tratamientos aceptados para tratar la hiperfunción del músculo oblicuo inferior es la miectomía total del mismo (Kung & Van Stavern, 2015).



Figura 7: Signos clínicos de Paresia de IV nervio craneal (de Wright & Strube, 2015).

IV.2 Exotropías

La exotropía o estrabismo divergente (ver Figura 8) es mucho menos frecuente que la endotropía. Constituye aproximadamente el 17-20% del total de los estrabismos (Wright & Strube, 2015). Se ha reportado una mayor frecuencia en el género femenino, con una incidencia de 32.1/100.000 personas menores de 19 años (Lavrich, 2015).

La anatomía de los músculos con exotropía intermitente no ha sido suficientemente estudiada, aunque algunos trabajos han intentado describirla. En un estudio de músculo recto medial de pacientes con exotropía intermitente se observó atrofia y desorganización de las fibras musculares, hallazgos que eran más marcados cuanto más tiempo pasaba desde el inicio del estrabismo. Ultra-estructuralmente el

músculo recto medial de estos pacientes mostraba alteración de los sarcómeros y una disminución progresiva de los niveles de actina y miosina, medidos por Western blot (Yao et al., 2016).

Otros estudios han demostrado que la expresión de moléculas de la matriz extracelular, como la fibronectina, se encuentra disminuida de forma significativa en pacientes con exotropía intermitente (Zuo & Liu, 2012).

También se ha estudiado la diferencia ultraestructural de las terminaciones miotendinosas, y de sus órganos propioceptivos, de pacientes que presentaban exotropía infantil y exotropía intermitente, demostrando diferencias significativas (Kim et al., 2006).



Figura 8: Signos clínicos de Exotropía Intermitente (de Rosenbaum & Santiago, 1999).

IV.3 Endotropía parcialmente acomodativa

La endotropía parcial acomodativa (ver Figura 9) se caracteriza por asociarse a refracción hipermetrópica, habitualmente entre 2.00 y 6.00 dioptrías prismáticas y presentar disminución del ángulo de desviación en forma significativa con corrección (Wright & Strube, 2015). Generalmente es una endotropía adquirida, de inicio entre 1-3 años de edad, pero en un 8% de los casos se inicia de forma temprana, antes de los 6 meses de edad (Havertape et al., 1999). Es la forma más frecuente de estrabismo en la población pediátrica, correspondiendo a un 27.9% de los casos (Mohny, 2007).

El tratamiento principal de la endotropía parcialmente acomodativa es la prescripción completa de la refacción hipermetrópica calculada mediante el examen bajo cicloplejia. Cuando esta medida no es suficiente para lograr el alineamiento motor, tanto para lejos como para cerca, entendido como +/- 10 dioptrías prismáticas de la ortotropía, es posible hacer el diagnóstico de endotropía parcial acomodativa. En estos casos es necesario realizar cirugía para corregir la desviación no corregida refractivamente. El retroceso bilateral de los músculos recto medial es la cirugía de elección.

En casos de ambliopía, la retro-resección mono-ocular del ojo con menor visión es el tratamiento preferido. En la literatura no hay estudios que evalúen estos parámetros histológicos en humanos ni en animales con endotropía parcial acomodativa. Sin embargo, hay cierta similitud con un estudio publicado por Meyer que evaluó histológicamente los músculos recto lateral de 4 pacientes con endotropía asociada a alta miopía (Meyer et al., 1990). En tres de estos 4 pacientes observaron exclusivamente tejido fibroso y ausencia completa de fibras musculares; y en el otro caso había un 80% de tejido colágeno y un 20% de tejido necrótico.



Figura 9: Signos clínicos de Endotropía Parcialmente Acomodativa (de Wright & Strube, 2015).

IV.4 Endotropía congénita o infantil

La endotropía infantil o congénita (ver Figura 10) es un tipo de estrabismo convergente frecuente, cuya incidencia se ha estimado entre 2-5 casos por cada 1000 nacidos vivos (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002). Representa el 8% de las endotropías en la población pediátrica (Greenberg et al., 2007). Esta condición se manifiesta antes de los 6 meses de edad y se caracteriza por ser una endotropía constante y de gran ángulo (mayor a 40 dioptrías prismáticas), por no resolverse espontáneamente y por asociarse frecuentemente a ambliopía y a otras alteraciones motoras (como hiperfunción del músculo oblicuo inferior, desviación vertical disociada y nistagmus latente). En caso de coexistir refracción hipermetrópica, ésta es habitualmente menor a +3.00 dioptrías prismáticas y la corrección no determina reducción significativa de la desviación. Puede presentar leve limitación en la

abducción, por contracción del músculo recto medial. Se excluyen de esta entidad los pacientes con comorbilidad neurológica (Wright & Strube, 2015).

El tratamiento es quirúrgico, con manejo previo de la ambliopía y habiendo obtenido mediciones estables. El tratamiento más aceptado es el retroceso bilateral de los músculos rectos mediales. En casos de ambliopía severa de un ojo se recomienda practicar retro-resección mono-ocular del ojo con baja visión. El alineamiento motor, entendido como ± 10 dioptrías prismáticas de la ortotropía, se logra en aproximadamente un 80% de las cirugías. Habiendo logrado alineamiento motor, la probabilidad de obtener fusión periférica y estereopsis gruesa es cercana al 60% (Síndrome de monofijación) (Magli et al., 2017).

Tychsen et al. (2008) compararon histológicamente músculos rectos laterales de primates sin estrabismo y de primates con endotropía infantil espontánea iniciada antes de los 2 meses de edad. La comparación de ambos grupos no reveló diferencias estadísticamente significativas en las características observadas mediante microscopía óptica en términos de proporción de tejido muscular y colágeno. Lo mismo ocurrió al comparar la densidad de inervación. A partir de este trabajo los autores descartan la hipótesis de que alteraciones en la composición del músculo recto lateral fuese un factor causal en la endotropía infantil.

Corsi et al. (1990) describen los receptores propioceptivos de la unión miotendínea de humanos sin estrabismo y de 11 pacientes con endotropía infantil o congénita. Concluyen que, en comparación a los sanos, los receptores de pacientes con endotropía infantil o congénita presentan menor tamaño y una organización interna

irregular (Sodi et al., 1988; Corsi et al., 1990). Ellos plantean que la alteración del *input* propioceptivo podría jugar un rol en la patogénesis de esta enfermedad.



Figura 10: Signos clínicos de Endotropía Infantil o Congénita (de Rosenbaum & Santiago, 1999).

OBJETIVOS

V. OBJETIVO GENERAL

Describir la morfología microscópica de músculos extraoculares sanos y de músculos procedentes de pacientes con estrabismos primarios y secundarios, respecto al tejido muscular, al tejido conectivo y a la vascularización.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las características microscópicas de los músculos extraoculares de un grupo control mediante técnicas histológicas e histoquímicas.
- Analizar las características microscópicas de los músculos extraoculares de pacientes con estrabismo mediante técnicas histológicas e histoquímicas.
- Analizar parámetros estereológicos de los músculos extraoculares de un grupo control y un grupo patológico. Los parámetros a considerar son:
 - V_V de tejido muscular
 - V_V de tejido conectivo, exceptuando el vascular
 - V_V de tejido vascular
 - Número de fibras musculares por área ($5000\mu\text{m}^2$)
 - N_T de fibras musculares
- Comparar los valores estereológicos obtenidos de los músculos extraoculares del grupo control v/s grupo patológico
- Confeccionar tablas de valores estereológicas para cada músculo extraocular del grupo control
- Confeccionar tablas de valores estereológicos de comparación entre músculos control v/s patológicos

MATERIAL Y MÉTODOS

VII. PARA EL ESTUDIO DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES PROCEDENTES DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA

Para el estudio estereológico se utilizaron 5 órbitas procedentes de cadáveres donados a la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile mediante documento aprobado por el Comité de Ética de dicha Universidad (procedimiento 12-074, aprobado 19 de Marzo del 2015 y Septiembre 2017, ver anexos 1a y 1b), con el objetivo de establecer, como muestra CONTROL, las distintas densidades de tejido en los músculos extraoculares exentos de patología (aparente o informada) y así obtener los parámetros histológicos que serán considerados como normales. Los cadáveres de los que se obtuvieron las muestras eran de género masculino con un rango de edad de entre 35 y 45 años.

También se realizó la disección de 20 órbitas procedentes de cadáveres humanos adultos de edades entre los 40 y los 60 años. En estas piezas se realizó la extracción del sistema oculomotor con el objetivo de observar y ponderar cada músculo extraocular mediante la medición del largo, el ancho y su punto de inserción, para definir la zona de miectomía en muestra cadavérica y biopsia clínica (ver anexo 2). Este proceso de disección se realizó en cadáveres procedentes de la Sala de disección de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). La donación de cuerpos a la Facultad de Medicina de la UAB está regulada en un documento de aceptación aprobado por el Comité de Ética y Experimentación Humana de la UAB (procedimiento 2904, aprobado el 27 de marzo de 2015). Los cuerpos fueron conservados según el protocolo habitual utilizado en la Facultad de Medicina de la UAB (conservación en cámara fría, a 6°C, post-fijación con solución de Cambridge) y ninguno de ellos tenía

antecedente conocido de patología ocular que pudiera interferir en los objetivos de este estudio.

Cada órbita fue diseccionada mediante acceso por la pared superior (techo en fosa craneal anterior) y la pared medial, con el propósito de extraer en bloque el contenido orbitario (músculos, globo ocular, cápsula de Tenon, etc.) (ver Figura 11).

Una vez extraído el bloque, se procedió a la disección de cada uno de los músculos extraoculares: recto superior, recto inferior, recto medial, recto lateral, oblicuo inferior y oblicuo superior, incorporando además al músculo elevador del párpado superior.



Figura 11: Procedimiento de disección donde se realizó para la medición de músculos extraoculares. Selección de órbitas (a), osteosección de techo orbitario (b), extracción de globo ocular con sistema oculomotor y su disección (c).

Las órbitas procedentes de la PUC de Chile fueron congeladas a -21°C con menos de 24 horas post-mortem para luego, al momento de su disección, proceder a su descongelación y resección en fresco. En ninguno de ellos había un antecedente conocido de patología ocular que interfiriera en los objetivos de este estudio (ver Figura 12).

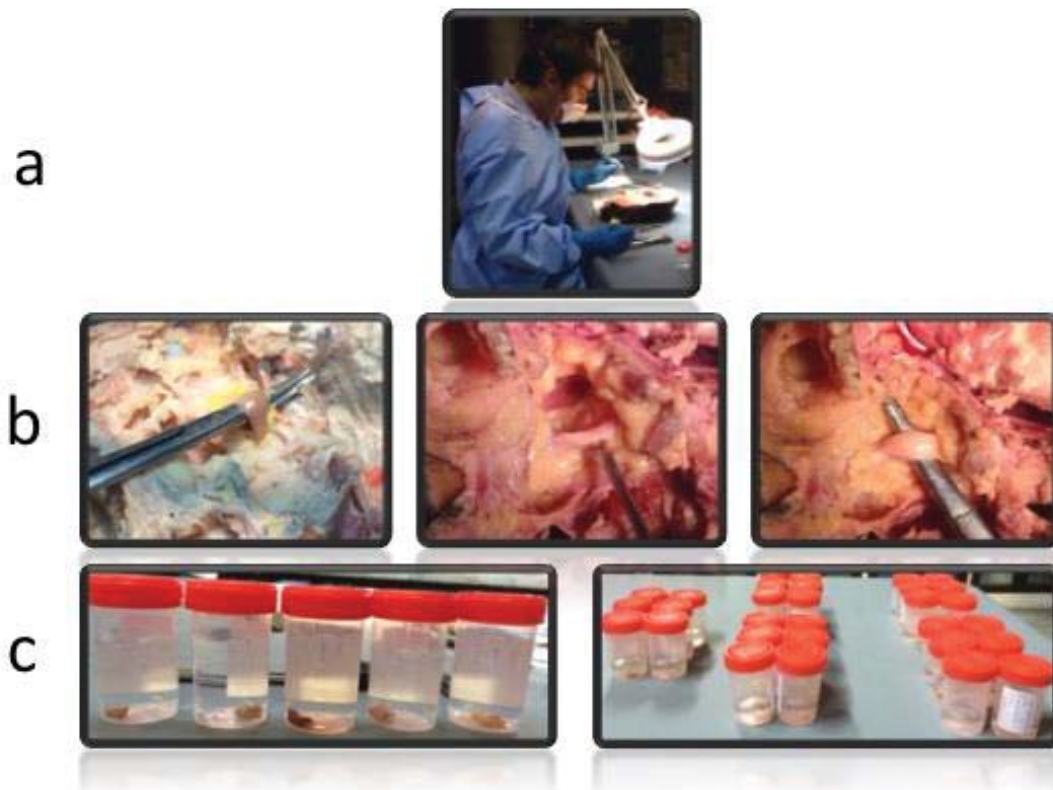


Figura 12: Exploración bajo lupa de cada músculo extraocular (a), identificación y miectomía (b), fijación de cada músculo por cada órbita seleccionada (c).

Una vez aislado cada uno de los músculos se procedió a su fijación en solución tamponada de formaldehído al 10% (pH 7,4) durante un mínimo de 10 días, para luego ser incluidos en parafina.

De acuerdo al protocolo estereológico recomendado por Mandarim-de-Lacerda (2003), se efectuaron cortes seriados de $5\mu\text{m}$ de grosor, los cuales fueron montados y teñidos: en 5 portaobjetos con hematoxilina-eosina, en 5 portaobjetos con ácido Peryódico de Shiff (PAS) y en 5 portaobjetos con Van Gieson.

Este protocolo de tinciones nos permitió analizar 5 campos de cada una de las muestras (ver Figura 13), con un total de 25 campos microscópicos por cada una de las técnicas de tinción y por músculo. Obtuvimos así un total de campos de análisis por grupo muscular (se entiende por grupo muscular al total de muestras de un músculo, por ejemplo, del recto superior, o del oblicuo inferior, etc.) de 125 con hematoxilina-eosina para el estudio del número de fibras musculares, de 125 con ácido Peryódico de Shiff para el análisis de vasos y de 125 con Van Gieson para el análisis de tejido muscular y conectivo.

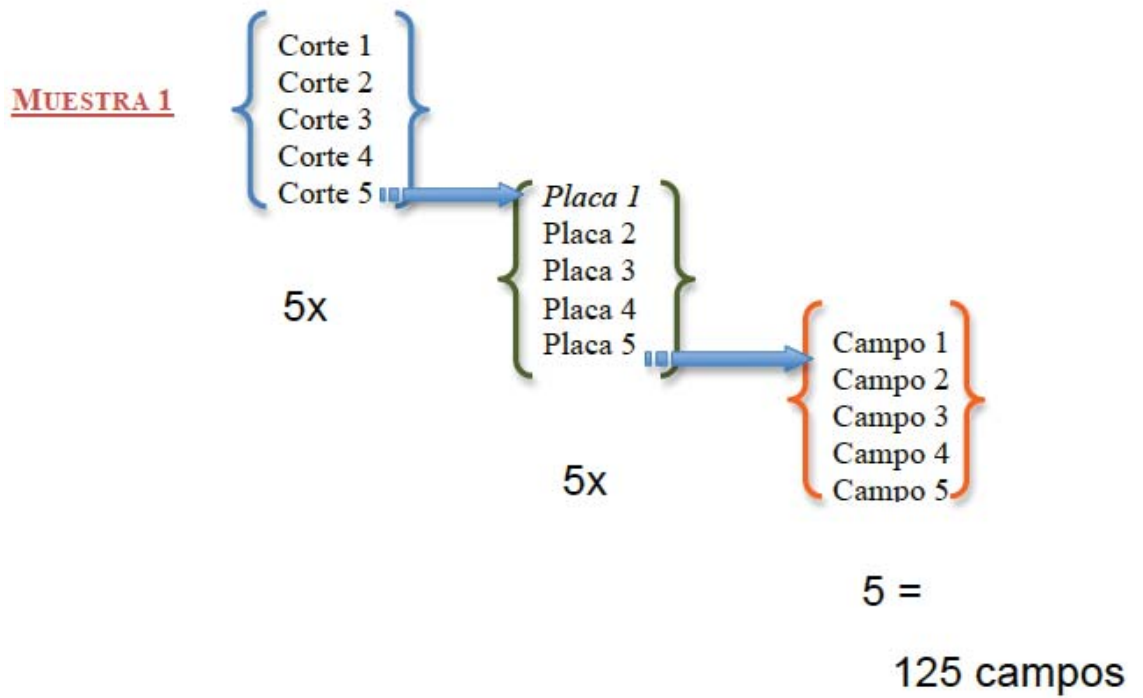


Figura 13: Representación de cantidad de campos obtenidos por muestra para cada tinción.

Las preparaciones histológicas fueron estudiadas con la ayuda de un microscopio óptico (Nikon® modelo Eclipse 80-i) en campo claro, con aumentos de 4x, 20x y 40x, en el Laboratori de Microscòpia de l'Institut de Neurociències de la UAB.

VIII. PARA EL ESTUDIO DE MUESTRAS EXTRAÍDAS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA DE ESTRABISMO

Para el estudio de las patologías asociadas se tomaron biopsias musculares en 20 pacientes diagnosticados de estrabismo con indicación quirúrgica en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la PUC de Chile (Tabla 2). Se consideraron cuatro patologías, incluyendo en cada una de ellas 5 pacientes:

- Paresia del IV nervio craneal (PIV)
- Exotropía intermitente (EXIN)
- Endotropía acomodativa (ENAC)
- Endotropía Congénita o infantil (ENIF)

n	Patología	Músculo biopsiado	Edad	Sexo	Antecedentes
1	PIV	Oblicuo inferior	41 AÑOS	M	-
2	PIV	Oblicuo inferior	48 AÑOS	F	Hipoestesia Facial Izquierda
3	PIV	Oblicuo inferior	39 AÑOS	F	-
4	PIV	Oblicuo inferior	41 AÑOS	F	Hipotiroidismo
5	PIV	Oblicuo inferior	73 AÑOS	M	Aneurisma aórtico operado
6	EXIN	Recto medial	5 AÑOS 4 MESES	M	-
7	EXIN	Recto medial	7 AÑOS 2 MESES	F	-
8	EXIN	Recto medial	4 AÑOS 10 MESES	M	-
9	EXIN	Recto medial	6 AÑOS 3 MESES	M	-
10	EXIN	Recto medial	7 AÑOS	F	-
11	ENAC	Recto lateral	5 AÑOS 4 MESES	M	-
12	ENAC	Recto lateral	5 AÑOS 2 MESES	M	-
13	ENAC	Recto lateral	6 AÑOS 8 MESES	M	-
14	ENAC	Recto lateral	7 AÑOS	F	-
15	ENAC	Recto lateral	2 AÑOS 7 MESES	M	-
16	ENIF	Recto lateral	17 AÑOS 1 MES	F	-
17	ENIF	Recto lateral	2 AÑOS 2 MESES	M	-
18	ENIF	Recto lateral	12 AÑOS 6 MESES	M	-
19	ENIF	Recto lateral	2 AÑOS 4 MESES	M	-
20	ENIF	Recto lateral	1 AÑO 8 MESES	F	-

Tabla 2: Información de pacientes respecto a patología, biopsia y antecedentes

A todos los pacientes (o a su tutor en caso de menores de edad) se les informó del procedimiento de forma verbal y a través de un consentimiento informado, tal como lo establece la legislación 20.584, publicada en el Diario Oficial de la República de Chile el 24 de Abril del 2012, complementando y aprobando dicho procedimiento el Comité de Ética de la PUC, a través del documento n° 12-074, aprobado el 19 de marzo de 2015.

Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano-oftalmólogo, doctor Cristian Salgado (jefe del Departamento de Oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile), que tomó muestras de los músculos retrocedidos (debilitados) o resecados (reforzados) dependiendo de la indicación quirúrgica.

Los Criterios de inclusión fueron:

- ❖ Pacientes controlados en la Red de Salud UC · Christus, red de atención médica, parte de la Facultad de Medicina de la PUC de Chile.
- ❖ Sin patología neurológica
- ❖ Con diagnóstico clínico de larga duración (más de un año)
- ❖ Sin cirugía de estrabismo previa

Las muestras fueron tratadas de acuerdo al protocolo de toma de biopsias musculares del Servicio de Anatomía Patológica (<http://medicina.uc.cl/anatomia-patologica/instrucciones-enviomuestras-biopsia-musculo>) y procesadas según el protocolo de rutina para su inclusión en resina o parafina (ver Figura 14).

Para el análisis histológico e histoquímico de estas muestras se aplicó el mismo protocolo y las mismas técnicas que las realizadas en las muestras CONTROL.

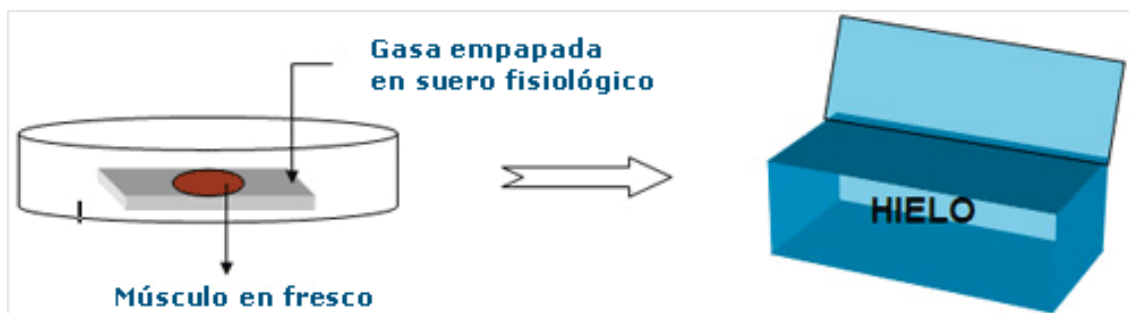


Figura 14: Protocolo biopsia de rutina para su inclusión en parafina o resina

IX. MÉTODO PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

IX.1 Estadística descriptiva y analítica

El estudio estadístico, tanto para el grupo Control como para el grupo con patologías, se realizó mediante un análisis descriptivo univariante de las variables V_v de tejido muscular y V_v de tejido colágeno, ambas expresadas en porcentaje, y del número de fibras musculares presentes en $5000\mu\text{m}^2$. Se definió la media, la mediana, la desviación estándar, así como los valores máximos y mínimos para cada variable.

A continuación se realizó un análisis bivariante de las variables %tejido muscular, %colágeno, %vasos y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$ en función del músculo Control (elevador del párpado superior, oblicuo inferior, oblicuo superior, recto inferior, recto lateral, recto medial y recto superior) así como de las Patologías (paresia del IV

nervio craneal, exotropía intermitente, endotropía parcial acomodativa, endotropía infantil o congénita).

Para la comparación de los resultados obtenidos en los músculos Controles como en los de patologías se ha realizado un modelo de medidas repetidas en donde las variables respuesta son %tejido muscular, %colágeno y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$, y la variable explicativa fue el Control o la patología, según correspondiera

El modelo donde la variable respuesta era %vasos y la variable explicativa el Control o patología se ha realizado un modelo lineal general (sin medidas repetidas, ya que esta variable siempre toma el mismo el valor en el mismo individuo).

Para analizar la relación lineal entre las diferentes variables se han calculado los coeficientes de correlación. Los coeficientes de correlación toman valores de entre -1 y 1 siendo los cercanos a -1 los que indican que hay una relación lineal negativa entre las variables, y valores cercanos a 1 los que indican que hay una relación lineal positiva entre las variables. Se considera que hay relación lineal moderada o fuerte a partir de valores del coeficiente de correlación superiores a 0.6.

A continuación se realizó la modelización de las diferentes variables (%tejido muscular, %colágeno, y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$) en función de la patología (en casos de estrabismos) y en función del músculo (en casos control).

Para la comparación de las patologías con el control que le corresponde, se ha realizado un modelo de medidas repetidas en donde las variables respuesta son % tejido

muscular, %colágeno y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$, y la variable explicativa fue la patología / control.

IX.2 Resumen de parámetros

- ✓ Se consideraron en las variables siempre los valores de media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo.
- ✓ Se han completado los análisis descriptivo con gráficos de cajas.
- ✓ Las relaciones lineales se completaron con gráficos de puntos.
- ✓ Se han completado los análisis comparativos de Control / Patología con gráfico de cajas.
- ✓ Las decisiones y discusión final se han tomado con un nivel de significación igual o menor al 5% ($p \leq 0,05$).
- ✓ Los análisis se han realizado mediante el software SAS v9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. con Complemento de GraphPad Prism7.
- ✓ Todo el estudio estadístico se ha realizado con el asesoramiento y la ayuda del Servei d'Estadística de la UAB.

RESULTADOS

X. ANÁLISIS DESCRIPTIVO BIVARIANTE DE LA MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES PROCEDENTES DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA

En nuestros resultados se comprueba una relación positiva, de congruencia, entre parejas musculares antagonistas: recto superior / recto inferior, recto lateral / recto medial, oblicuo superior / oblicuo inferior, debido a que los valores de %tejido muscular, % tejido conectivo y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$ son equivalentes para cada una de estas parejas. El análisis estadístico de estas variables por parejas musculares no mostró diferencias estadísticamente significativas (ver anexos 3, 4 y 5) cosa que no ocurría si se analizaba uno de estos músculos con otro que no fuera su antagonista (ver anexos 3, 4 y 5).

X.1 %Tejido Muscular v/s Músculo

Los músculos con mayor V_V de tejido muscular fueron el recto lateral y el recto medial (eje horizontal del sistema oculomotor), seguidos por los músculos oblicuo inferior, recto inferior, recto superior, oblicuo superior y elevador del párpado superior respectivamente.

En la figura 15 se muestra la disposición del tejido muscular de los músculos extraoculares analizados.

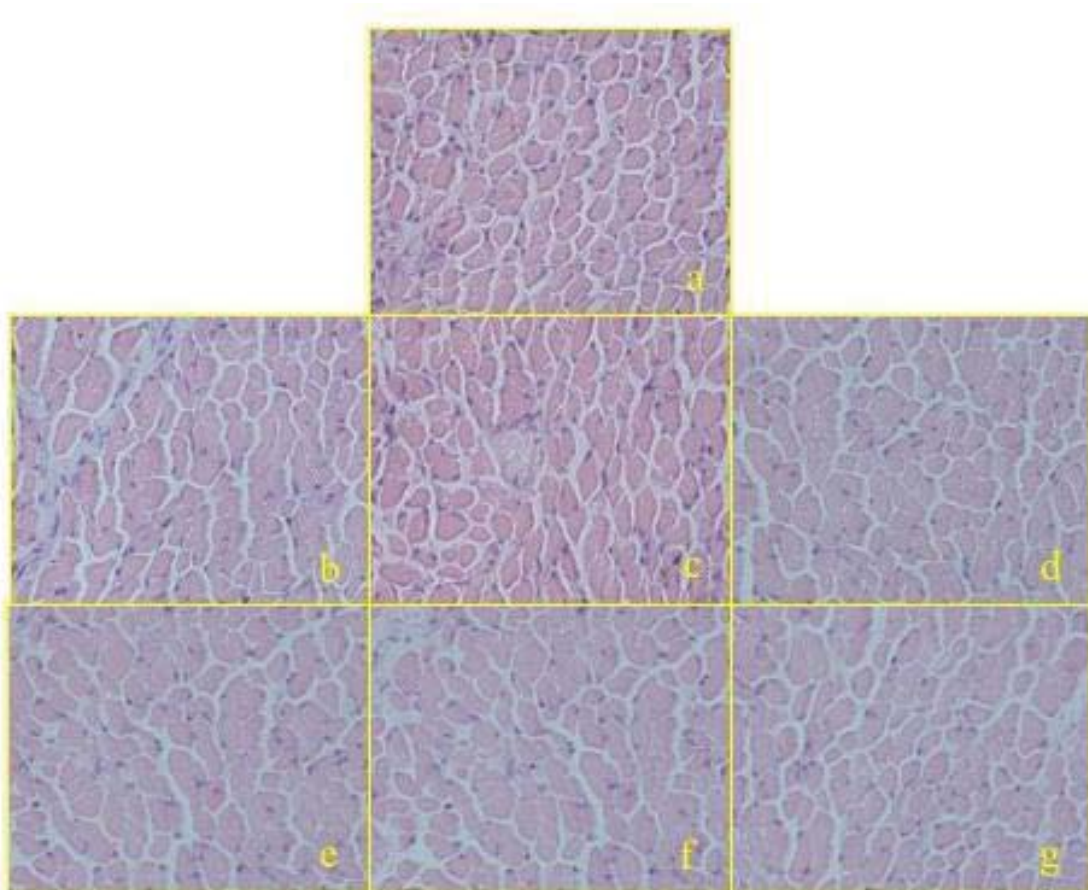


Figura 15: Microscopía óptica mediante tinción con hematoxilina-eosina (40x) correspondiente a los músculos elevador del párpado superior (a), oblicuo inferior (b), oblicuo superior (c), recto inferior (d), recto lateral (e), recto medial (f), recto superior (g).

Para el análisis de la V_V de tejido muscular por músculo extraocular estudiado hemos obtenido los siguientes resultados (tabla 3 y gráfico 1):

V _v Tejido Muscular (%)						
MEO	N	Promedio	Mediana	Std Dev	Mínimo	Máximo
EPS	25	51.302	50.794	5.455	34.921	60.317
OI	25	57.333	58.730	6.770	44.444	68.254
OS	25	51.492	52.381	8.921	31.746	66.667
RI	25	54.984	55.556	6.347	39.683	66.667
RL	25	61.397	60.317	9.652	46.032	88.889
RM	25	62.413	60.317	7.826	50.794	74.603
RS	25	54.857	55.556	10.061	36.508	69.841

Tabla 3: V_v de tejido muscular por músculo extraocular

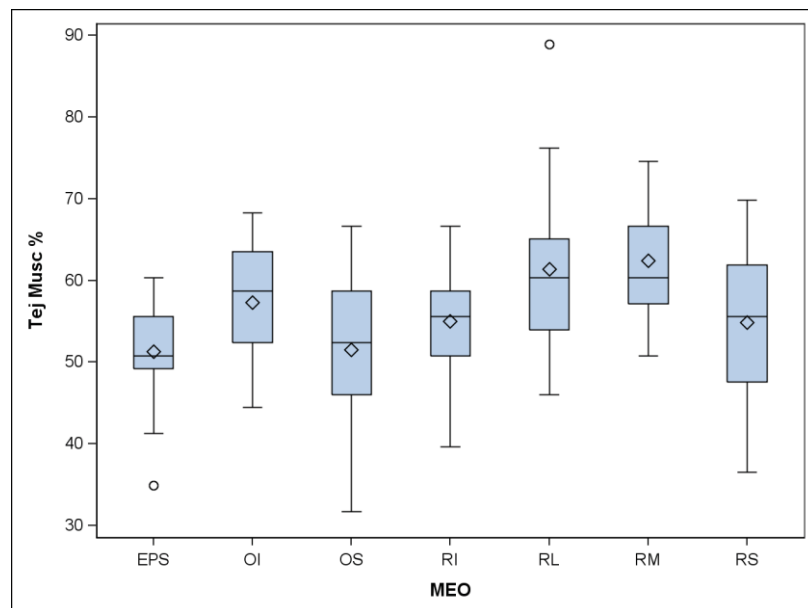


Gráfico 1: V_v de tejido muscular por músculo extraocular

Se han observado las siguientes diferencias con distintos grados de significación estadística entre (ver anexo 3):

- Músculo elevador del párpado superior y los músculos recto lateral ($p=0,0003$) y recto medial ($p<0.0001$).
- Músculo oblicuo superior y los músculos recto lateral ($p=0,0004$) y recto medial ($p<0.0001$).
- Músculo recto inferior y los músculos recto lateral ($p=0,07$) y recto medial ($p=0,02$)
- Músculo recto superior y los músculos recto lateral ($p=0,06$) y recto medial ($p=0,01$)

X.2 %Tejido Conectivo v/s Músculo

Al diferencia de lo observado en la densidad de tejido muscular, el músculo con mayor V_v de tejido conectivo corresponde al elevador del párpado superior (músculo que no participa en la movilidad del globo ocular), seguido por los músculos oblicuo superior, recto inferior, recto superior, recto medial y por último el músculo recto lateral.

En la figura 16 se muestra la disposición del tejido conectivo de los músculos extraoculares analizados.

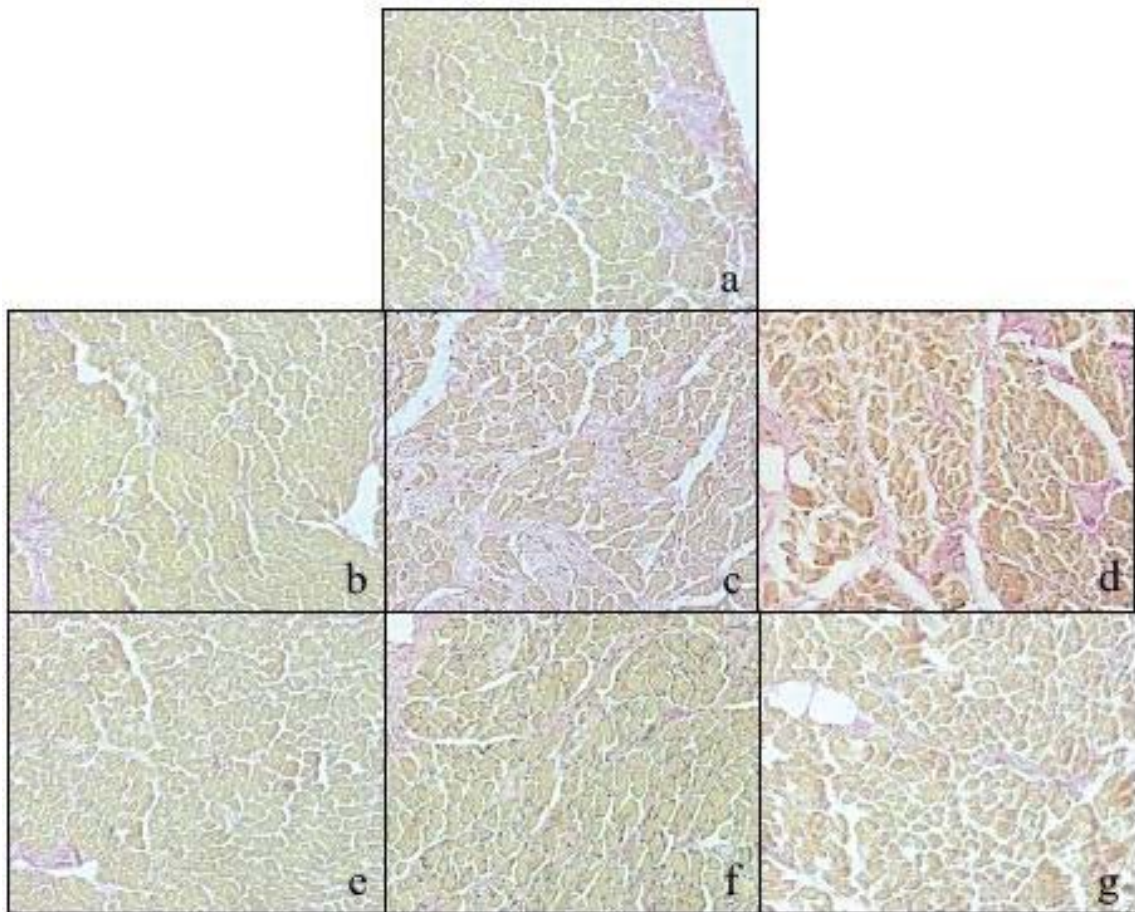


Figura 16: Microscopía óptica mediante tinción Van Gieson (20x) correspondiente a los músculos elevador del párpado superior (a), oblicuo inferior (b), oblicuo superior (c), recto inferior (d), recto lateral (e), recto medial (f), recto superior (g).

Para el análisis de la V_V de tejido conectivo por músculo extraocular estudiado hemos obtenido los siguientes resultados (tabla 4 y gráfico 2):

V _v Tejido conectivo (%)						
MEO	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum
EPS	25	33.841	33.333	5.299	19.048	47.619
OI	25	30.794	30.159	6.062	19.048	39.683
OS	25	32.571	33.333	6.498	22.222	46.032
RI	25	32.444	31.746	7.951	19.048	49.206
RL	25	26.603	25.397	7.900	7.937	42.857
RM	25	28.444	28.571	5.938	17.460	42.857
RS	25	32.317	31.746	7.443	14.286	47.619

Tabla 4: V_v de tejido conectivo por músculo extraocular

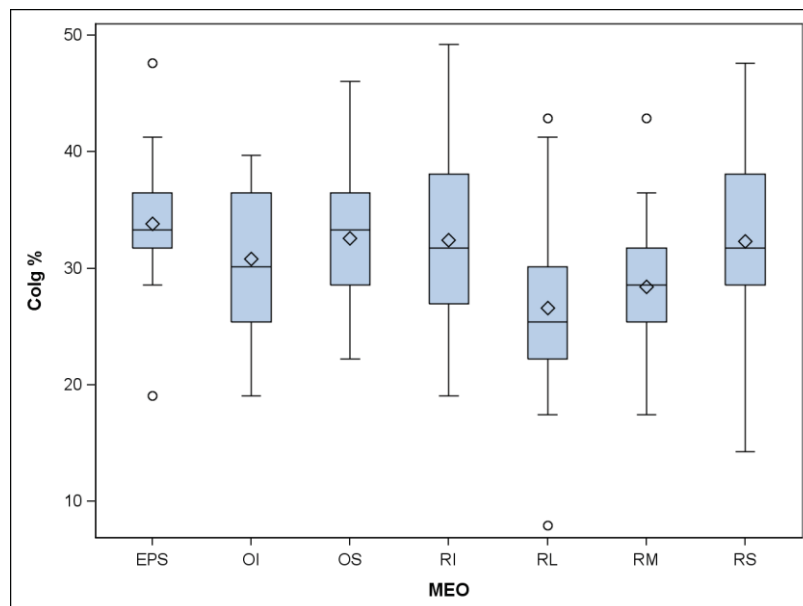


Gráfico 2: V_v de tejido Conectivo por músculo extraocular

Se han observado las siguientes diferencias con distintos grados de significación estadística entre (ver anexo 4):

- Músculo elevador del párpado superior y los músculos recto lateral ($p=0,003$) y recto medial ($p=0,06$)
- Músculo oblicuo superior y músculo recto lateral ($p=0,02$)
- Músculo recto inferior y músculo recto lateral ($p=0,03$)
- Músculo recto lateral y músculo recto superior ($p=0,04$)

X.3 % Vasos v/s Músculo

Los músculos con mayor V_v de vasos corresponden al recto lateral, al oblicuo inferior y al recto medial, seguido por el recto superior, el oblicuo superior, el recto inferior y por último el músculo elevador del párpado superior

En la figura 17 se muestra la disposición de vasos de los músculos extraoculares analizados.

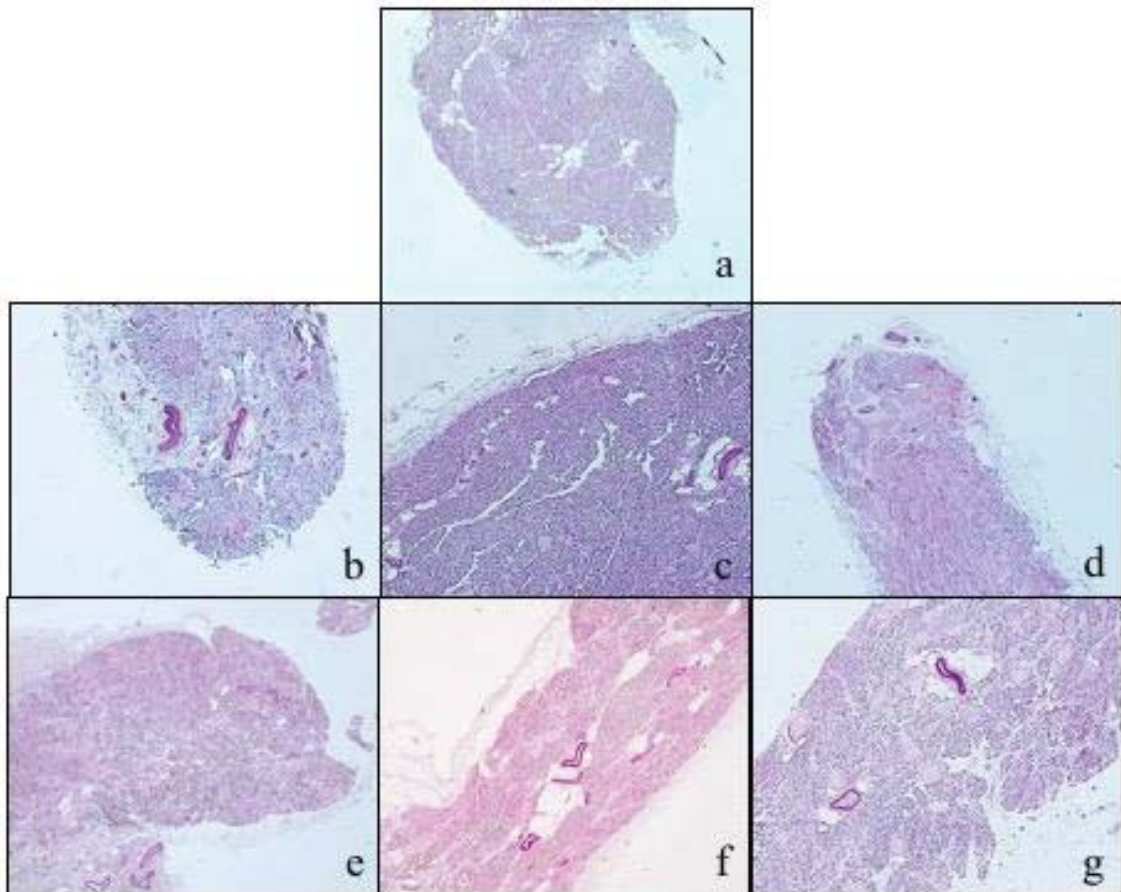


Figura 17: Microscopía óptica mediante tinción con ácido Peryódico de Schiff (4x) correspondiente a los músculos elevador del párpado superior (a), oblicuo inferior (b), oblicuo superior (c), recto inferior (d), recto lateral (e), recto medial (f) y recto superior (g).

Para el análisis de la V_V de vasos por músculo extraocular hemos obtenido los siguientes resultados (tabla 5 y gráfico 3):

V _v Vasos (%)						
MEO	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum
EPS	25	0.352	0.300	0.184	0.120	0.600
OI	25	1.282	1.280	0.183	1.080	1.480
OS	25	0.920	0.900	0.105	0.800	1.060
RI	25	0.446	0.470	0.110	0.330	0.600
RL	25	1.486	1.580	0.404	0.810	1.850
RM	25	1.238	1.140	0.270	0.960	1.630
RS	25	0.858	0.930	0.170	0.660	1.020

Tabla 5: V_v de vasos por músculo extraocular

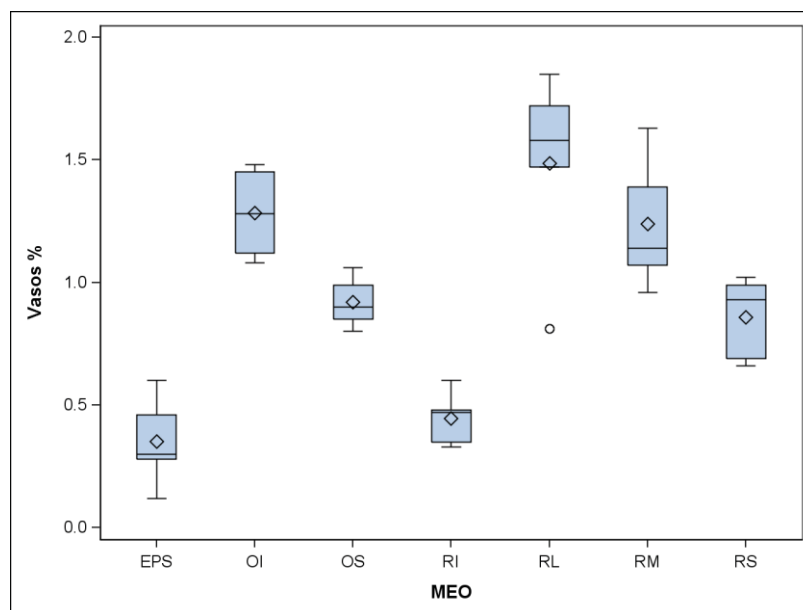


Gráfico 3: V_v de vasos por músculo extraocular

Se han observado las siguientes diferencias con distintos grados de significación estadística entre (ver anexo 5):

- Músculo elevador del párpado superior y los músculos oblicuo inferior ($p < 0,0001$), oblicuo superior ($p = 0,007$), recto lateral ($p < 0,0001$), recto medial ($p < 0,0001$) y recto superior ($p = 0,02$)
- Músculo oblicuo inferior y músculo recto inferior ($p < 0,0001$) y recto superior ($p = 0,07$)
- Músculo oblicuo superior y los músculos recto inferior ($p = 0,03$) y recto lateral ($p = 0,007$)
- Músculo recto inferior y los músculos recto lateral ($p < 0,0001$), recto medial ($p = 0,0001$)
- Músculo recto lateral y músculo recto superior ($p = 0,002$)

X.4 N° de Fibras Musculares en $5000\mu\text{m}^2$ v/s Músculo

Los músculos extraoculares presentaron un número de fibras musculares por área² bastante similar, siendo el promedio de 15 a 18 fibras/ $5000\mu\text{m}^2$, excepto para el músculo elevador del párpado superior que presentaba un mayor número de fibras (promedio de $24/5000\mu\text{m}^2$).

Para el análisis del número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$ hemos obtenido los siguientes resultados (tabla 6 y gráfico 4):

N° de fibras musculares en 5000 μ m ²						
MEO	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum
EPS	25	24.000	24.000	2.415	19.000	30.000
OI	25	18.640	19.000	5.816	7.000	28.000
OS	25	18.920	18.000	4.041	14.000	28.000
RI	25	15.680	17.000	3.761	7.000	22.000
RL	25	18.840	19.000	3.532	13.000	29.000
RM	25	18.440	18.000	5.261	12.000	33.000
RS	25	17.680	16.000	4.973	9.000	29.000

Tabla 6: Número de fibras musculares en 5000 μ m² para cada músculo extraocular

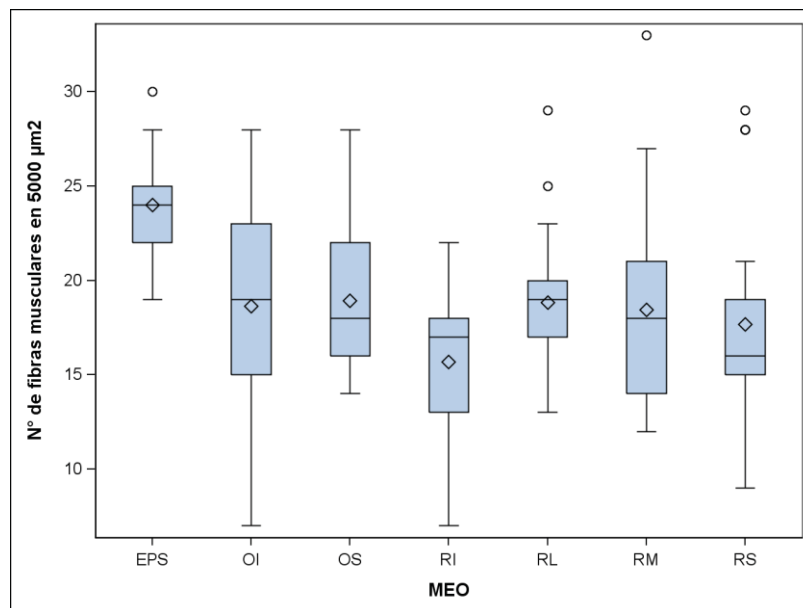


Gráfico 4: Número de fibras musculares en 5000 μ m² para cada músculo extraocular

En cuanto al número de fibras musculares en 5000 μ m² se observaron diferencias significativas entre el músculo elevador del párpado superior y el resto de músculos

extraoculares, es decir con recto medial ($p=0,0003$), recto lateral ($p=0,001$), recto superior ($p<0,0001$), recto inferior ($p<0,0001$), oblicuo superior ($p=0,0013$) y oblicuo inferior ($p=0,0005$) pero no hubo diferencias significativas entre el resto de músculos comparados entre ellos, lo cual muestra una sincronía dentro del aparato oculomotor propiamente dicho (ver anexo 6).

XI. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES EN FUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS PROCEDENTES DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA

Entre todas las variables estudiadas (%tejido muscular, %tejido colágeno, %vasos y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$) se analizó si existía algún tipo de correlación lineal con el aumento o la disminución de alguna de ellas en función de un músculo extraocular.

En este análisis se observó una correlación lineal negativa generalizada, estadísticamente significativa entre las variables de V_V de tejido muscular y de V_V de conectivo en todos los músculos estudiados ($p \leq 0,0001$ para los músculos elevador del párpado superior, oblicuo superior, oblicuo inferior, recto superior y recto lateral, $p=0,001$ para el músculo recto inferior y $p=0,002$ para el músculo recto medial). Este resultado indica que al aumentar el tejido conectivo, el tejido muscular no sólo no se mantiene, sino que disminuye.

De mayor a menor, los músculos más influenciados por esta variable fueron:

Oblicuo superior: obtenemos una estimación del efecto de -1.1210, lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 1.121 unidades.

Recto superior: obtenemos una estimación del efecto de -1.0214, lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 1.0214 unidades.

Oblicuo inferior: obtenemos una estimación del efecto de -0.9623 , lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 0.9623 unidades.

Recto lateral: obtenemos una estimación del efecto de -0.9323 , lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 0.9323 unidades.

Elevador del párpado superior: obtenemos una estimación del efecto de -0.7798 , lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 0.7798 unidades.

Recto medial: obtenemos una estimación del efecto de -0.7571 , lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 0.7571 unidades.

Recto inferior: obtenemos una estimación del efecto de -0.4933 , lo que nos indica que al aumentar el % de colágeno en una unidad, el % de tejido muscular disminuye en 0.4933 unidades.

En anexo 7 se encuentran los gráficos y tablas de Correlación.

XII. ANÁLISIS DESCRIPTIVO BIVARIANTE DE LA MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES CON PATOLOGÍA

Se realizó un análisis bivalente de las diferentes variables (%tejido muscular, %tejido colágeno y Número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$) en función de las diferentes patologías

Para la comparación de los músculos, se ha realizado un modelo de medidas repetidas en donde las variables respuesta son %tejido muscular, %tejido colágeno y Número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$ y la variable explicativas es la patología, teniendo en cuenta que un mismo individuo ha sido medido en diferentes ocasiones.

El modelo donde la variable respuesta es %Vasos y la variable explicativa la patología NO se ha realizado dado que esta variable para el mismo individuo el valor es el mismo en las diferentes ocasiones, y por tanto, no tiene sentido realizar una modelización de esta variable.

XII.1 V_v de Tejido Muscular según Patología

En el gráfico 5 se puede observar que la V_v de tejido muscular está menos disminuida, aunque de forma más irregular, en paresia del IV nervio craneal, seguida de una disminución importante, pero regular, en exotropía intermitente, y que en las endotropías (endotropía parcial acomodativa y endotropía infantil o congénita) prácticamente no se observa tejido muscular (ver anexo 8)

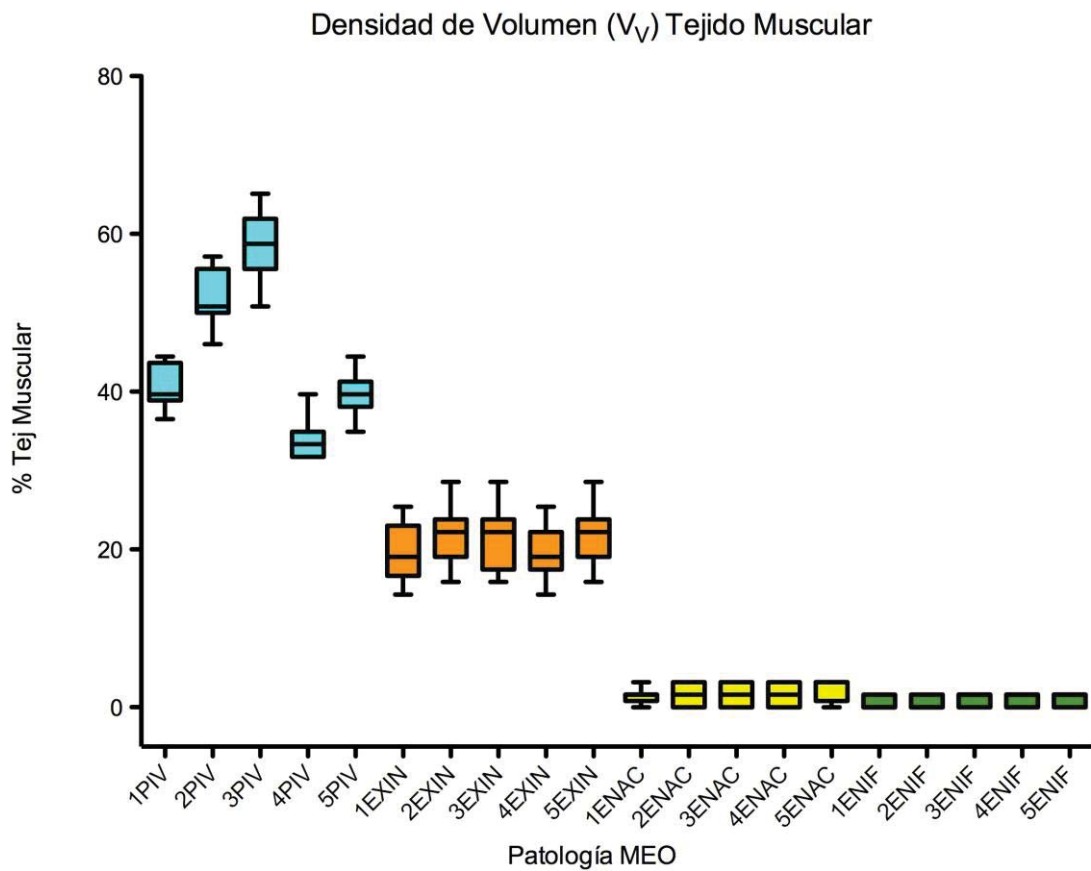


Gráfico 5: V_v de tejido muscular por músculo asociado a patología

En la figura 18 se muestra la disposición del tejido muscular según patología.

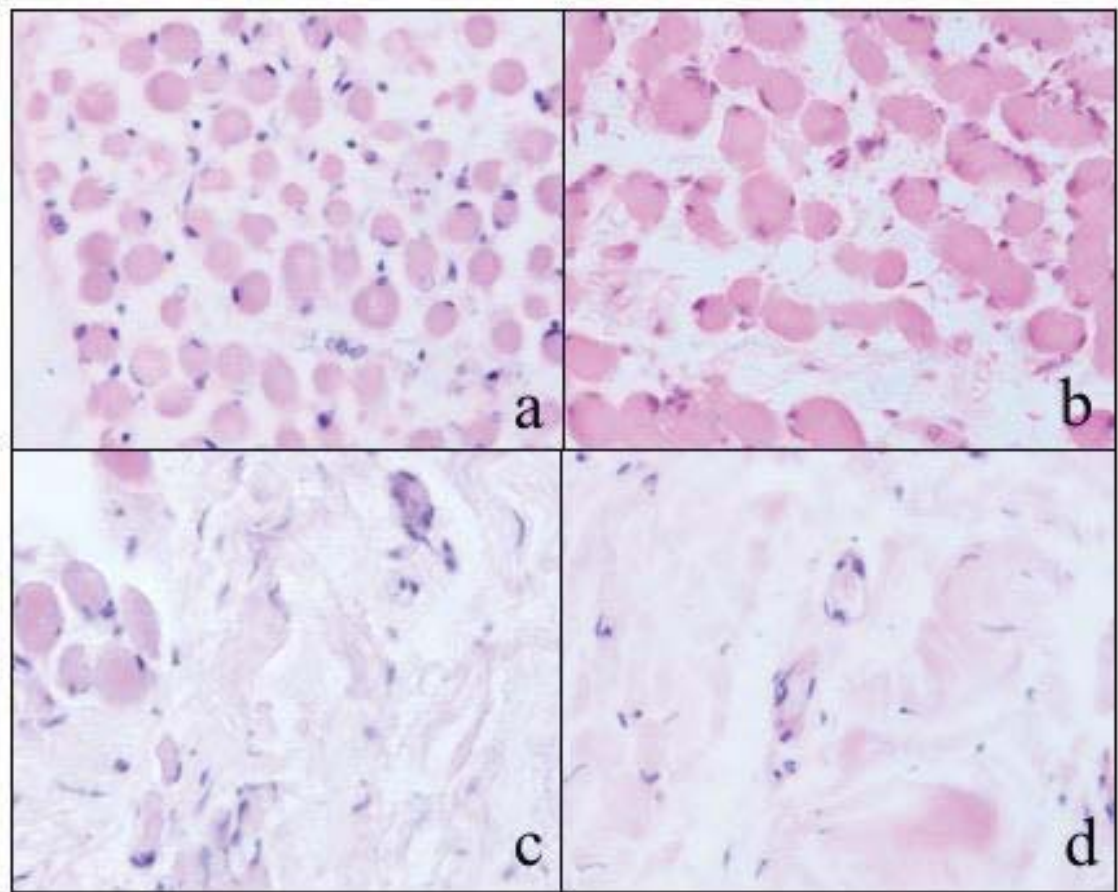


Figura 18: Microscopía óptica mediante tinción con hematoxilina-eosina (40x) de músculos afectados con paresia del IV nervio craneal (a), exotropía intermitente (b), endotropía parcial acomodativa (c) y endotropía infantil o congénita (d)

XII.2 Vv de Tejido Conectivo según Patología

En el gráfico 6 se puede observar que la V_v de tejido conectivo muestra una distribución inversa a la del tejido muscular, presentando un aumento importante en las endotropías (casi de un 80% de V_v de tejido conectivo) seguido por exotropía intermitente, con casi un 60%, y luego, de manera más irregular, en casos de paresia del IV nervio craneal (ver anexo 9)

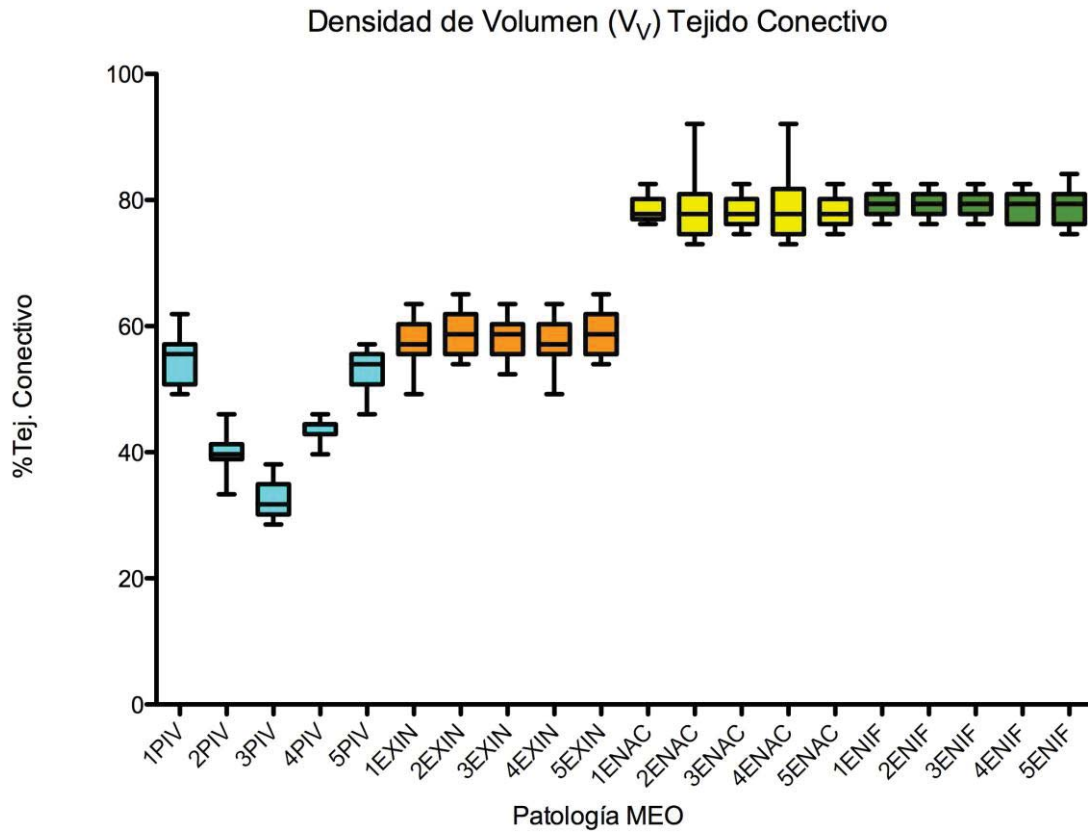


Gráfico 6: V_V de tejido conectivo por músculo asociado a patología

En la figura 19 se muestra la distribución de tejido conectivo según patología.

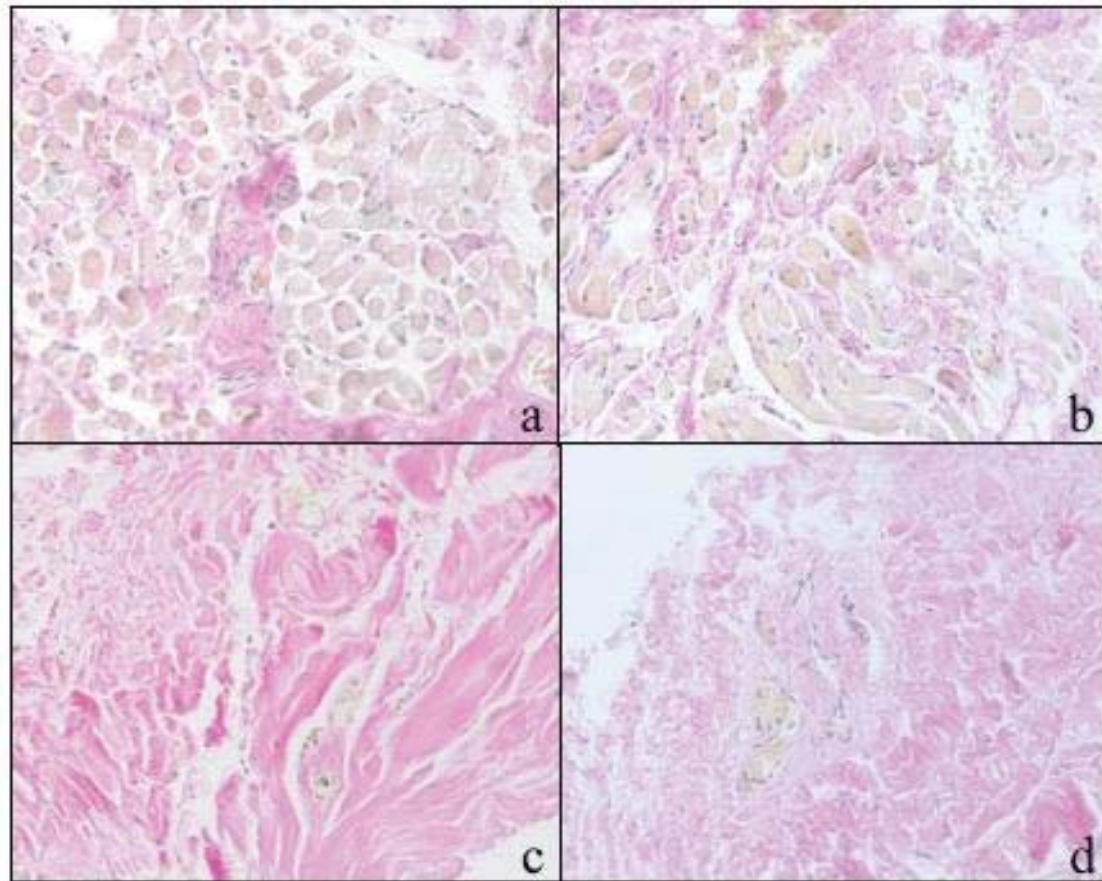


Figura 19: Microscopía óptica mediante tinción con Tricrómico Van Gieson (20x) de músculos afectados con paresia del IV nervio craneal (a), exotropía intermitente (b), endotropía parcial acomodativa (c) y endotropía infantil o congénita (d)

XII.3 Número de Fibras Musculares en $5000\mu\text{m}^2$ según Patología

En el gráfico 7 se muestra la cantidad de fibras musculares en un área de $5000\mu\text{m}^2$. Se observa un número similar en casos de paresia del IV nervio craneal y de exotropía intermitente, pero en este último caso con valores más dispersos, lo que indica una irregularidad de la distribución de las fibras por campo estudiado. En contraposición, en las endotropías se observa una clara disminución de fibras, siendo más drástica en endotropía infantil o congénita (ver anexo 10).

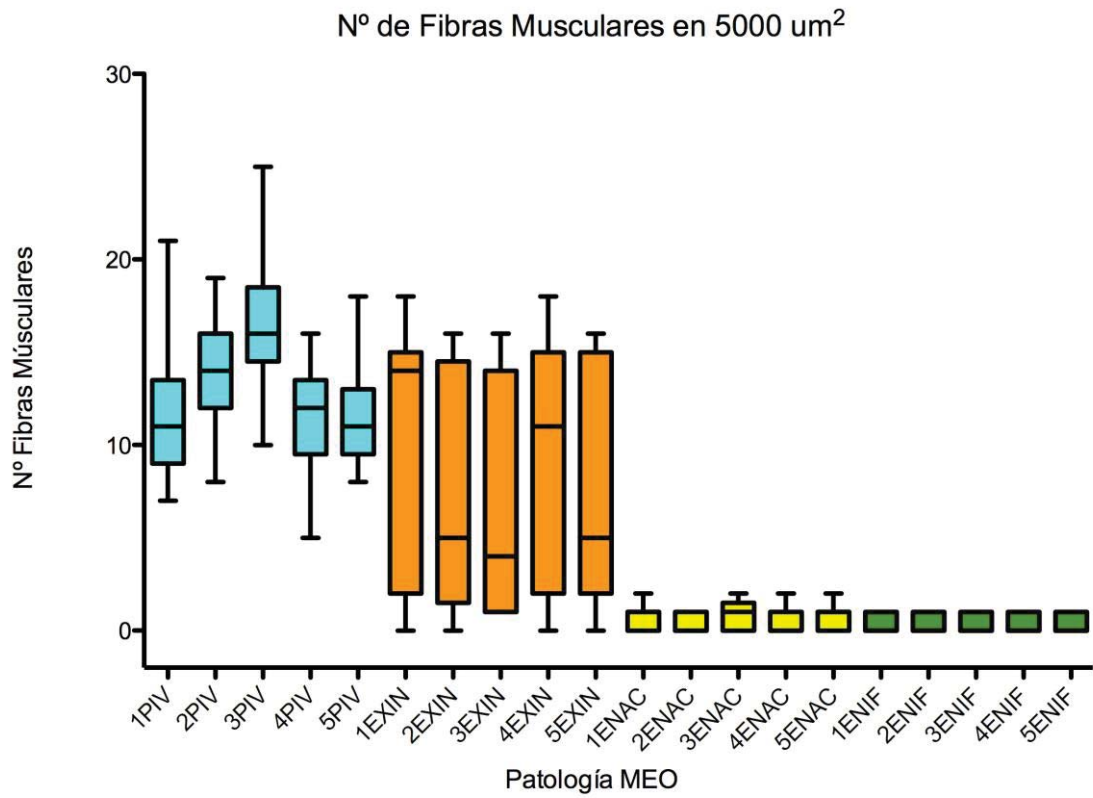


Gráfico 7: Número de fibras musculares en un área de $5000\mu\text{m}^2$ en músculo asociado a patología

XIII. COMPARACIÓN MÚSCULOS DE CUERPOS DONADOS A LA CIENCIA (CONTROLES) vs MÚSCULOS CON PATOLOGÍA

A continuación realizamos un análisis comparativo de los músculos de las diferentes patologías con el músculo que le corresponde como control, equivalente a la miectomía realizada. Para ello fueron considerados:

- ✓ *Músculo oblicuo inferior v/s Paresia del IV nervio craneal*
- ✓ *Músculo recto medial v/s Exotropía intermitente*
- ✓ *Músculo recto lateral v/s Endotropía parcial acomodativa*
- ✓ *Músculo recto lateral v/s Endotropía infantil o congénita*

Se realiza la modelización de las diferentes variables (%tejido muscular, %tejido conectivo, y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$) en función de la patología y en función del músculo control. No se realiza modelización de la variable %vasos ya que en función de las muestras patológicas obtenidas el valor es el mismo en las diferentes ocasiones.

Para la comparación de los controles respecto a su patología correspondiente, se ha realizado un modelo de medidas repetidas en donde las variables respuesta son %tejido muscular, %tejido colágeno y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$, y la variable explicativa es el músculo / patología.

XIII.1 Comparación Músculo Oblicuo Inferior v/s Patología Paresia del IV Nervio Craneal

XIII.1.1 V_V de Tejido Muscular

Se puede observar gráficamente (gráfico 8) que el músculo oblicuo inferior control presenta mayor V_V de tejido muscular que los de las muestras con patología de paresia del IV nervio craneal. A pesar de ello, al disponerse de manera irregular o bien, dicho de otra manera, no mostrar una constante en las distintas muestras de paresia del IV nervio craneal, presenta distintos niveles de diferencia significativa con cada uno de ellos ($p \leq 0,002$) existiendo incluso una excepción con la muestra 3PIV, donde los análisis no muestran una diferencia significativa ($p=0,46$) (ver Anexo 11)

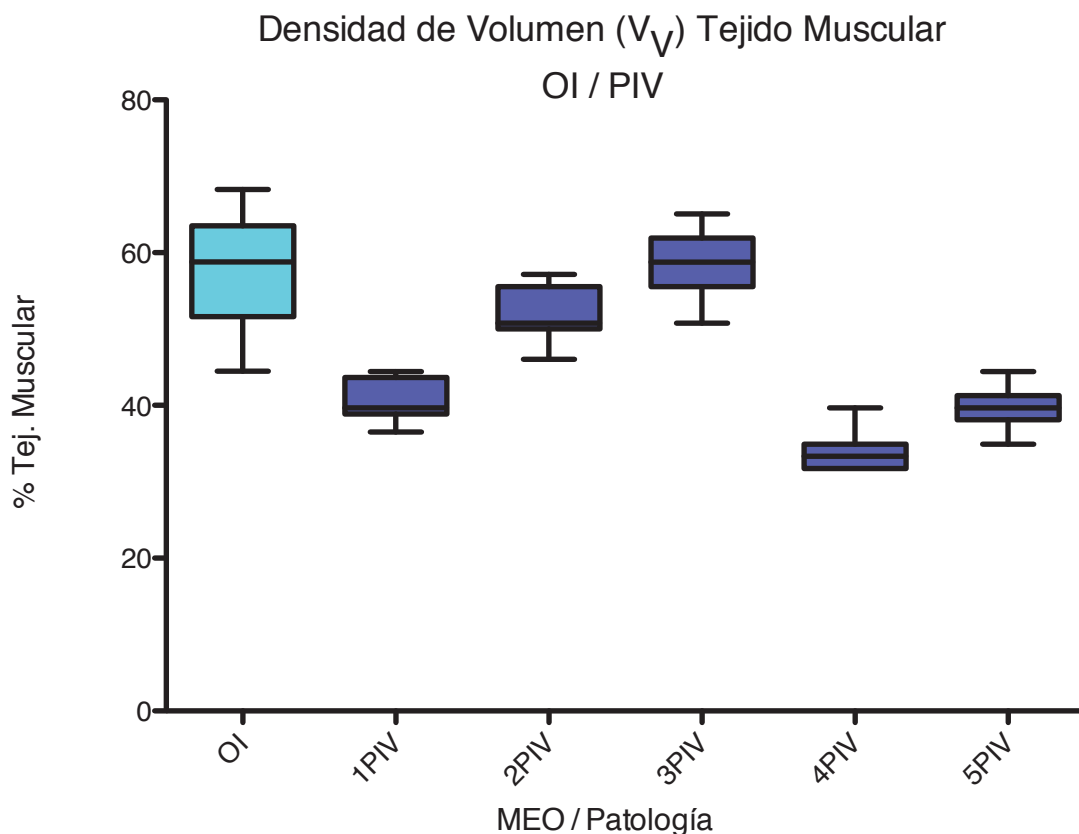


Gráfico 8: V_V de tejido muscular en músculo oblicuo inferior control v/s Paresia IV nervio craneal

En la figura 20 se puede apreciar la diferencia del tejido muscular del músculo oblicuo inferior control respecto a la muestra asociada a paresia del IV nervio craneal.

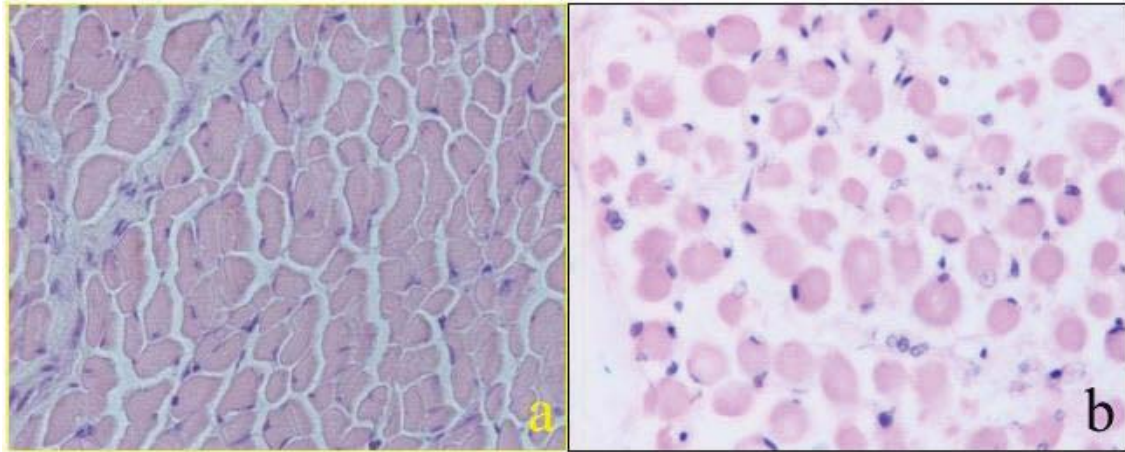


Figura 20: Microscopía óptica mediante tinción con hematoxilina-eosina (40x) de musculo control oblicuo inferior (a) respecto a músculo oblicuo inferior afectado con paresia del IV nervio craneal (b).

XIII.1.2 V_V de Tejido conectivo

Se puede observar gráficamente (gráfico 9) que en la densidad V_V del tejido conectivo existe una relación inversa a lo observado con la V_V del tejido muscular, donde el músculo oblicuo inferior control presenta menor V_V de tejido conectivo que las muestras con patología de paresia del IV nervio craneal. Del mismo modo, presenta distintos niveles de diferencia significativa con cada uno ($p < 0,0001$), a excepción de la muestra 3PIV donde los análisis no muestran una diferencia significativa ($p = 0,19$) (ver Anexo 12)

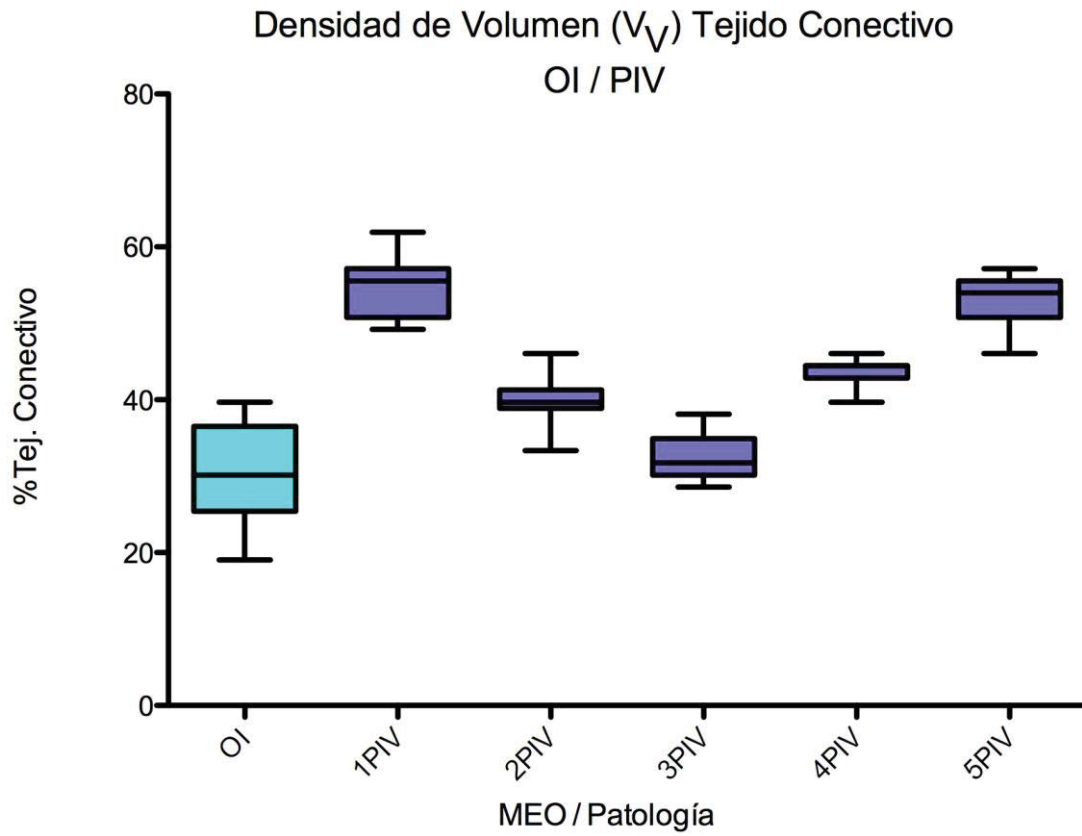


Gráfico 9: V_V de tejido conectivo en músculo oblicuo inferior control v/s Paresia IV nervio craneal

En la figura 21 se muestra la distribución de tejido conectivo del músculo oblicuo inferior control respecto a la muestra asociada a paresia del IV nervio craneal.

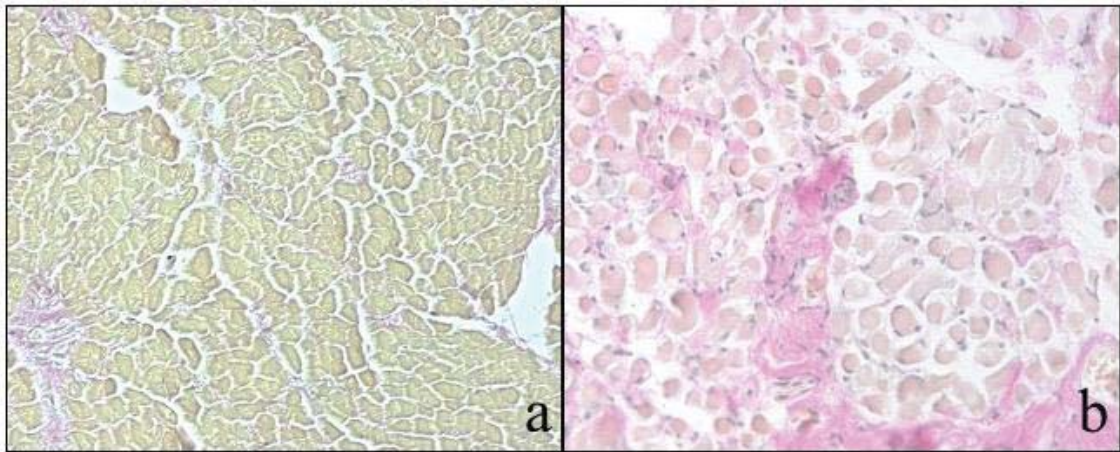


Figura 21: Microscopía óptica mediante tinción con Tricrómico Van Gieson (20x) de musculo control oblicuo inferior (a) respecto a músculo oblicuo inferior afectado con paresia del IV nervio craneal (b).

XIII.1.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$

En el gráfico 10 se observa que el músculo oblicuo inferior control presenta un número mayor de fibras musculares por área de $5000\mu\text{m}^2$ que las muestras con patología de paresia del IV nervio craneal. Se mantiene la constante de encontrarse diferencias significativas del Control v/s las paresia del IV nervio craneal ($p < 0,007$) a excepción de 3PIV ($p = 0,1$) (ver Anexo 13).

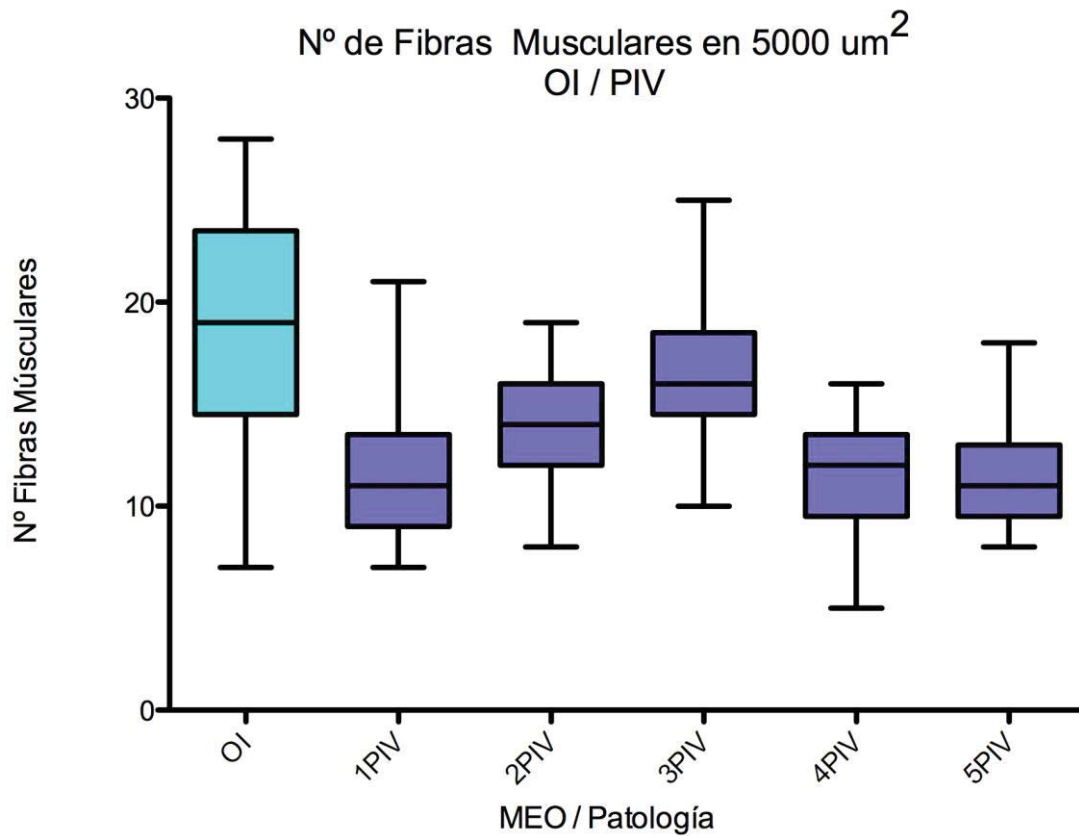


Gráfico 10: Número de fibras musculares por área de $5000\mu\text{m}^2$ en músculo oblicuo inferior control v/s Paresia IV nervio craneal

XIII.2 Comparación Músculo Recto Medial v/s Patología Exotropía Intermitente

XIII.2.1 V_V de Tejido Muscular

En el gráfico 11 se observa que el músculo recto medial control presenta mayor V_V de tejido muscular que las muestras con patología de exotropía intermitente. Así, el V_V de tejido muscular en las muestras de exotropía intermitente es de aproximadamente un 21%, con diferencias próximas a un 40% más bajo que el músculo recto medial

control, presentando una diferencia significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 14)

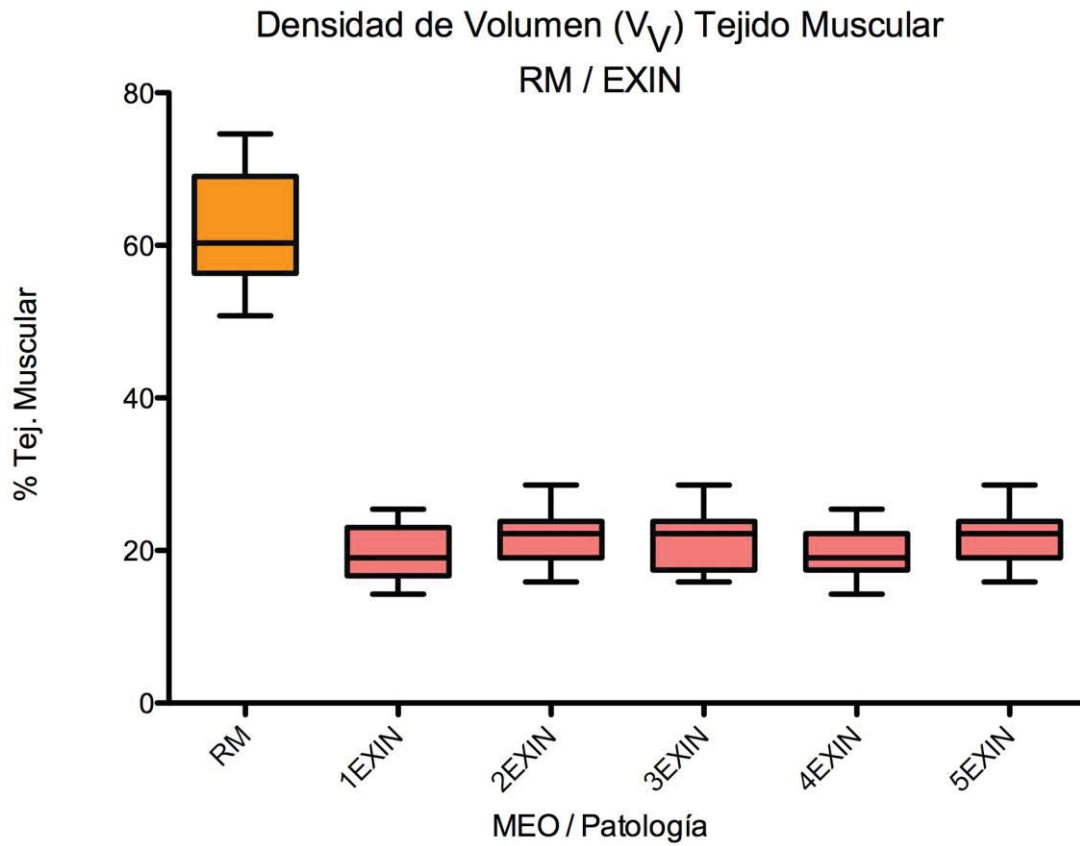


Gráfico 11: V_V de tejido muscular en músculo recto medial control v/s exotropía intermitente

En la figura 22 se muestra la distribución de tejido muscular del músculo recto medial control respecto a la muestra asociada a exotropía intermitente.

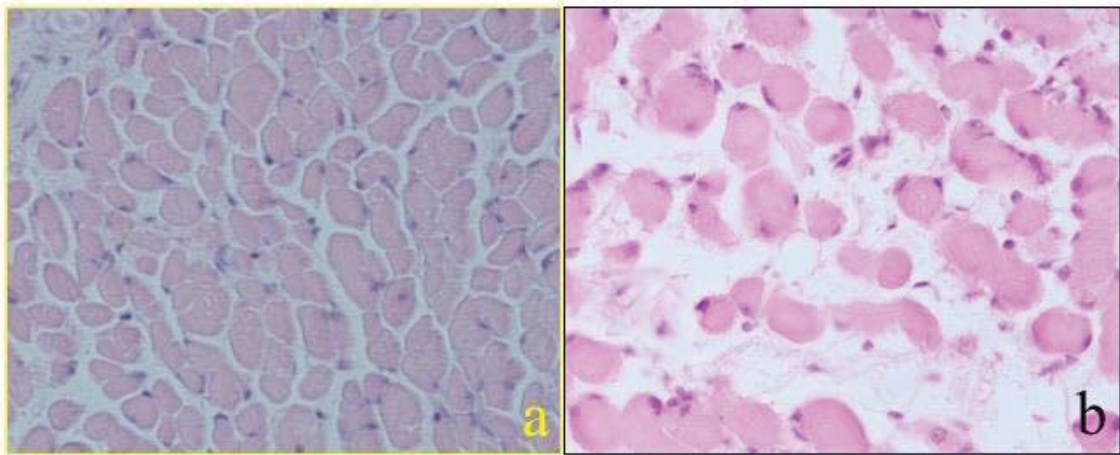


Figura 22: Microscopía óptica mediante tinción con hematoxilina-eosina (40x) de musculo control recto medial (a) respecto a músculo recto medial afectado con exotropía intermitente (b).

XIII.2.2 V_V de Tejido Conectivo

En el gráfico 12 se observa que el músculo recto medial control presenta una proporción inversa al tejido muscular, indicando menor V_V de tejido conectivo que en las muestras con patología de exotropía intermitente. Las muestras de exotropía intermitente tienen una constante en el V_V de tejido conectivo, de aproximadamente un 58%, con diferencias próximas a un 30% más elevado que el músculo recto medial control, presentando una diferencia significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 15).

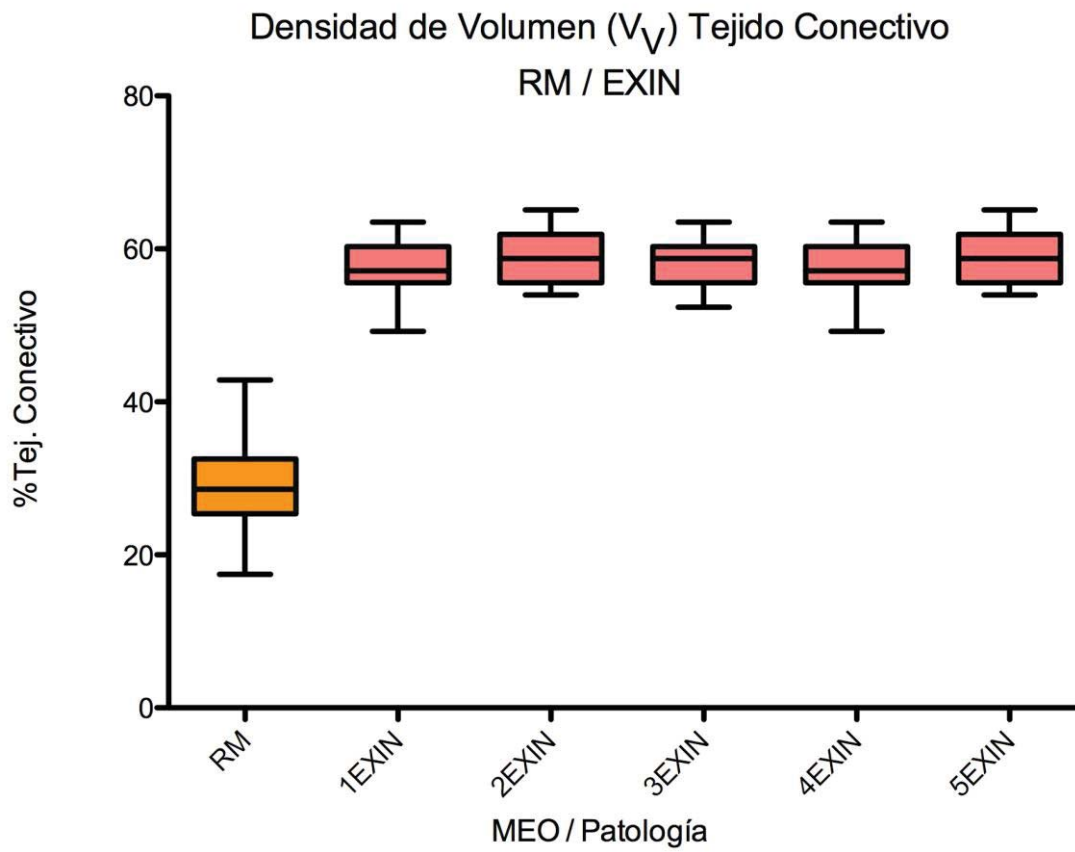


Gráfico 12: V_V de tejido conectivo en músculo recto medial control v/s exotropía intermitente

En la figura 23 se muestra la distribución de tejido conectivo del músculo recto medial control respecto a la muestra asociada a exotropía intermitente.

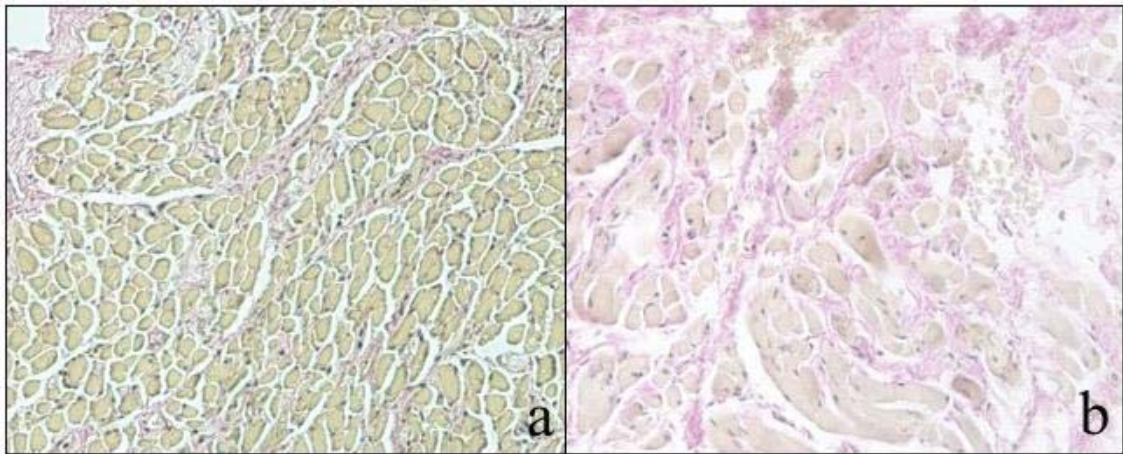


Figura 23: Microscopía óptica mediante tinción con Tricrómico Van Gieson (20x) de musculo control recto medial (a) respecto a músculo recto medial afectado con exotropía intermitente (b).

XIII.2.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$

En el gráfico 13 se observa que el músculo recto medial control presenta mayor número de fibras musculares que el de las muestras con patología de exotropía intermitente. Las muestras de exotropía intermitente señalan una constante promedio en el número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$, de 8 fibras, presentando diferencias próximas a 10 fibras musculares promedio más bajo que el músculo recto medial control. A su vez, las medianas existentes son más irregulares, lo cual indica una diferencia significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 16)

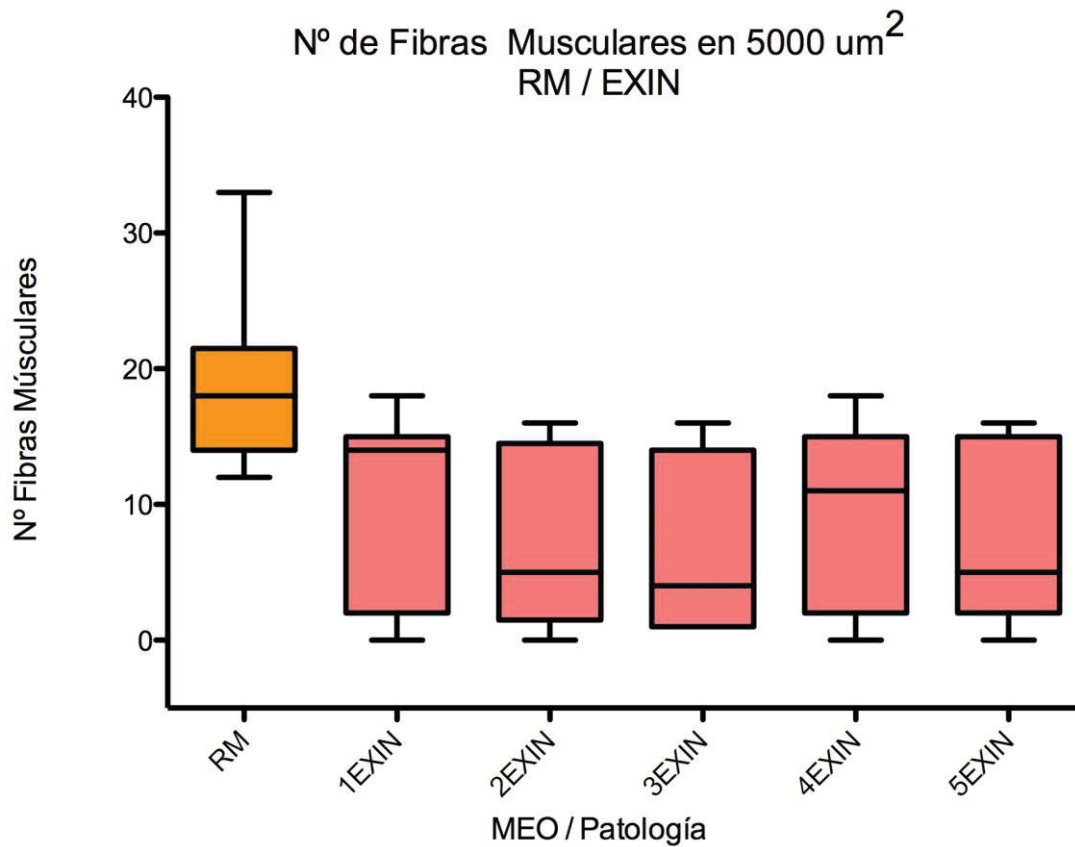


Gráfico 13: Número de fibras musculares por área de $5000\mu\text{m}^2$ en músculo recto medial control v/s exotropía intermitente

XIII.3 Comparación Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Parcial Acomodativa

XIII.3.1 V_V de Tejido Muscular

En el gráfico 14 se observa que el músculo recto lateral control presenta mayor V_V de tejido muscular que el de las muestras con patología de endotropía parcial acomodativa. Las muestras de endotropía parcial acomodativa señalan una constante menor a un 2% en la V_V de tejido muscular con diferencias próximas a un 58% más

bajo que el músculo recto lateral control, presentando una diferencia significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 17).

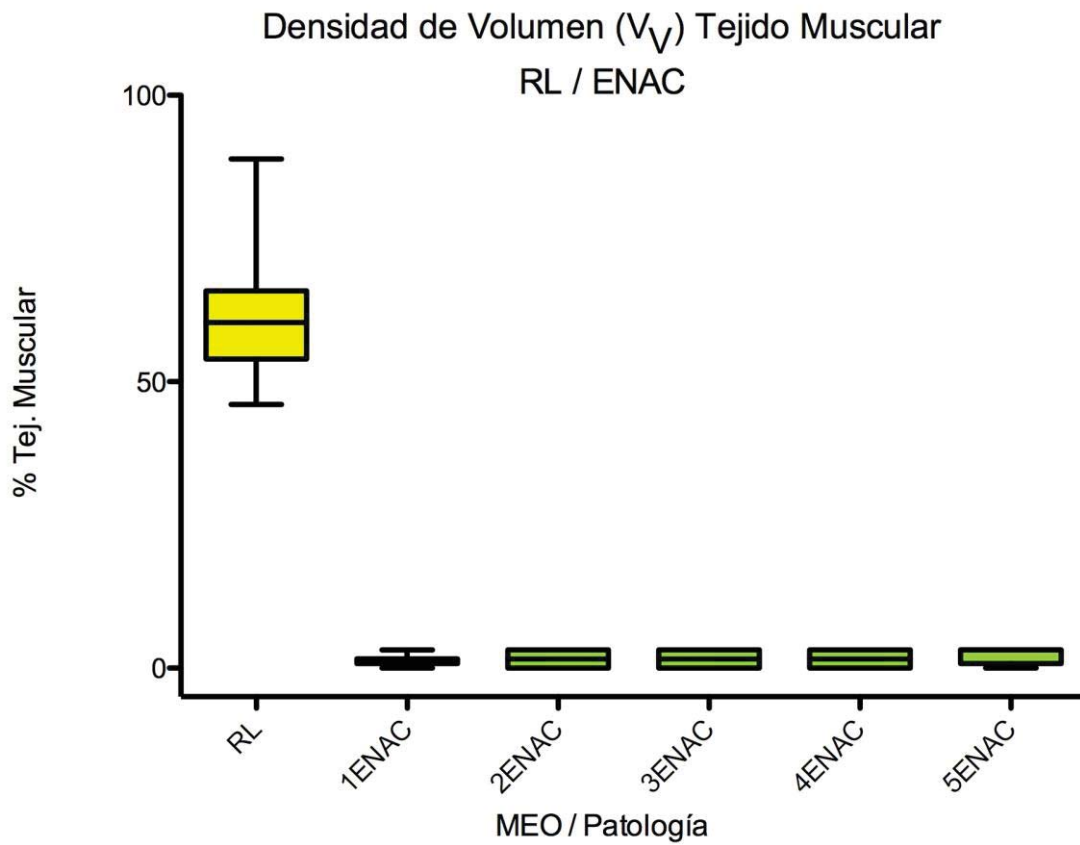


Gráfico 14: V_V de tejido muscular en músculo recto lateral control v/s endotropía parcial acomodativa

En la figura 24 se muestra la diferencia del tejido muscular del músculo recto lateral control respecto a una muestra asociada a endotropía parcial acomodativa.

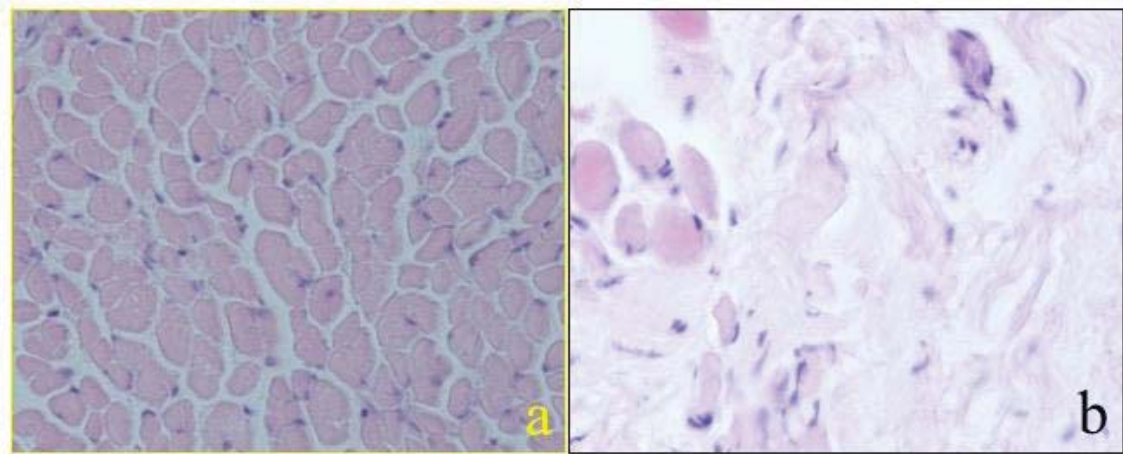


Figura 24: Microscopía óptica mediante tinción con hematoxilina-eosina (40x) de musculo recto lateral control (a) respecto a músculo recto lateral afectado con endotropía parcial acomodativa (b).

XIII.3.2 V_V de Tejido Conectivo

En el gráfico 15 se observa que el músculo recto lateral control presenta una proporción inversa al tejido muscular, indicando menor V_V de tejido conectivo que en las muestras con patología de endotropía parcial acomodativa. Las muestras de endotropía parcial acomodativa señalan una constante en el V_V de tejido conectivo, de aproximadamente un 77%, con diferencias próximas a un 52% más alto que el músculo recto lateral control, presentando una diferencia significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 18)

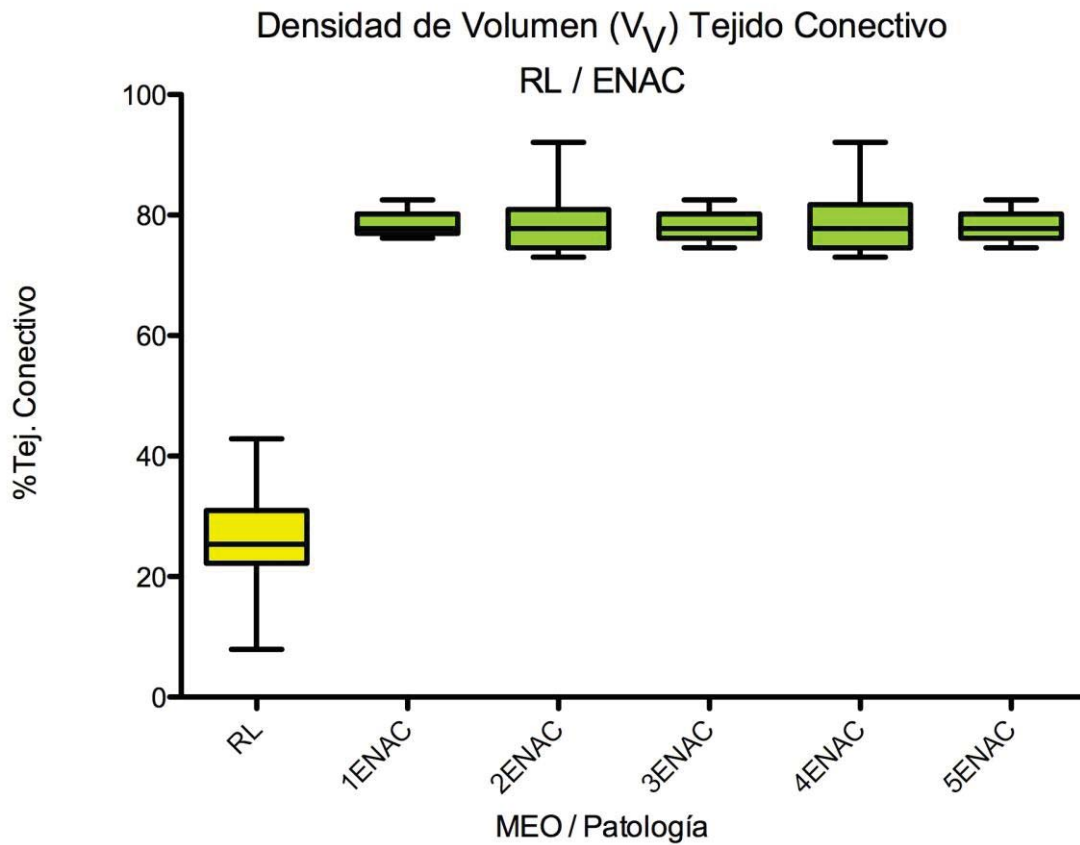


Gráfico 15: V_V de tejido conectivo en músculo recto lateral control v/s endotropía parcial acomodativa

En la figura 25 se muestra la distribución de tejido conectivo del músculo recto lateral control respecto a la muestra asociada a endotropía parcial acomodativa.

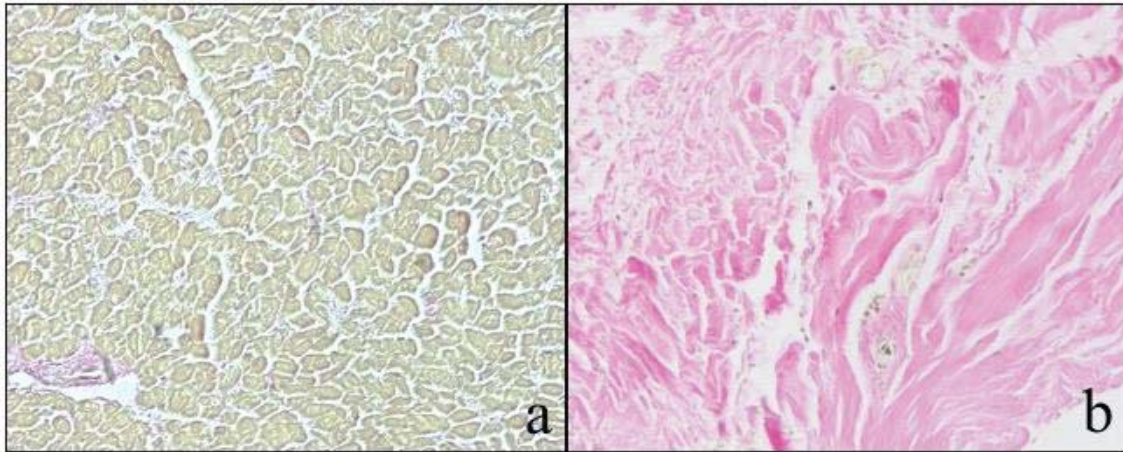


Figura 25: Microscopía óptica mediante tinción con Tricrómico Van Gieson (20x) de musculo recto lateral control (a) respecto a músculo recto lateral afectado con endotropía parcial acomodativa (b).

XIII.3.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$

En el gráfico 16 se observa que el músculo recto lateral control presenta mayor número de fibras musculares que en las muestras con patología de endotropía parcial acomodativa. Las muestras de endotropía parcial acomodativa señalan una constante promedio en el número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$ menor a 1, lo que indica grandes zonas con escasas o incluso ausencia de fibras, presentando diferencias próximas a 18 fibras musculares promedio más bajo que el músculo recto lateral control. Esto indica una diferencia significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 19)

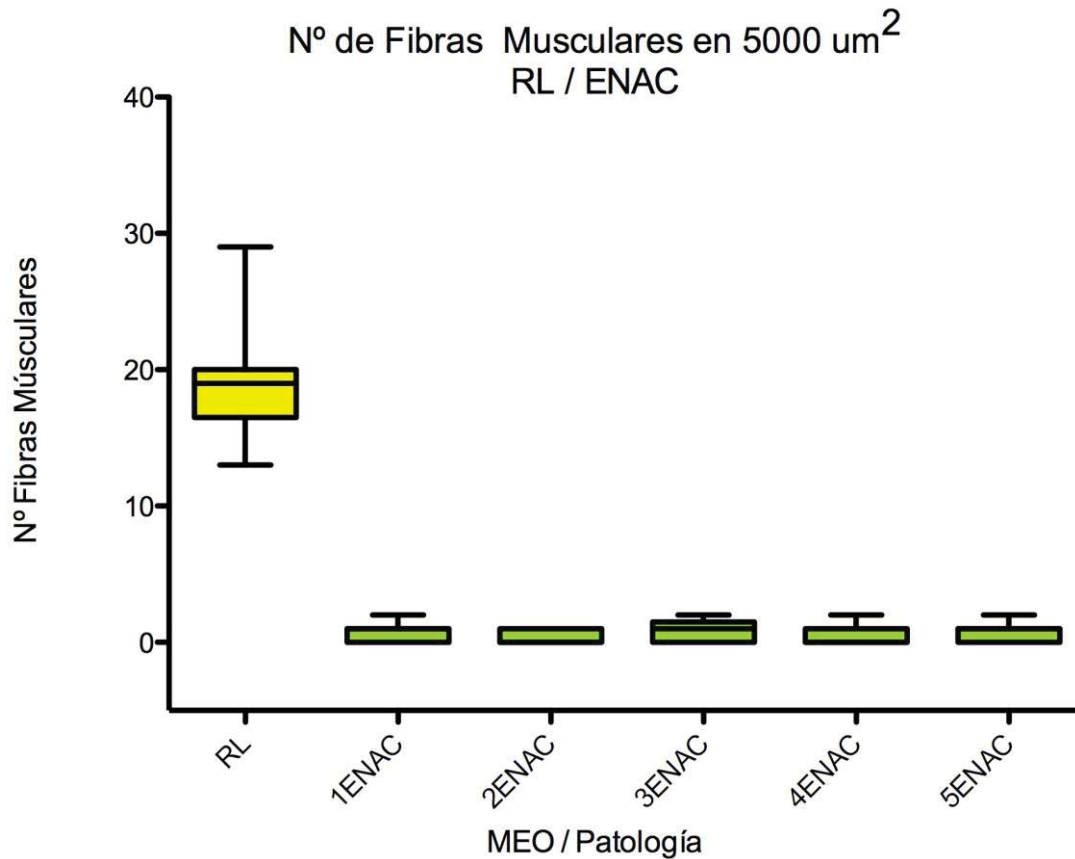


Gráfico 16: Número de fibras musculares por área de $5000\mu\text{m}^2$ en músculo recto lateral control v/s endotropía parcial acomodativa

XIII.4 Comparación Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Infantil o Congénita

XIII.4.1 V_V de Tejido Muscular

En el gráfico 17 se observa que el músculo recto lateral control presenta mayor V_V de tejido muscular que las muestras con patología de endotropía infantil o congénita. Las muestras de endotropía infantil o congénita señalan una constante menor a un 1%

en el V_V de tejido muscular, con diferencias próximas a un 60% más bajo que el músculo recto lateral control, presentando una diferencia estadísticamente significativa con cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 20)

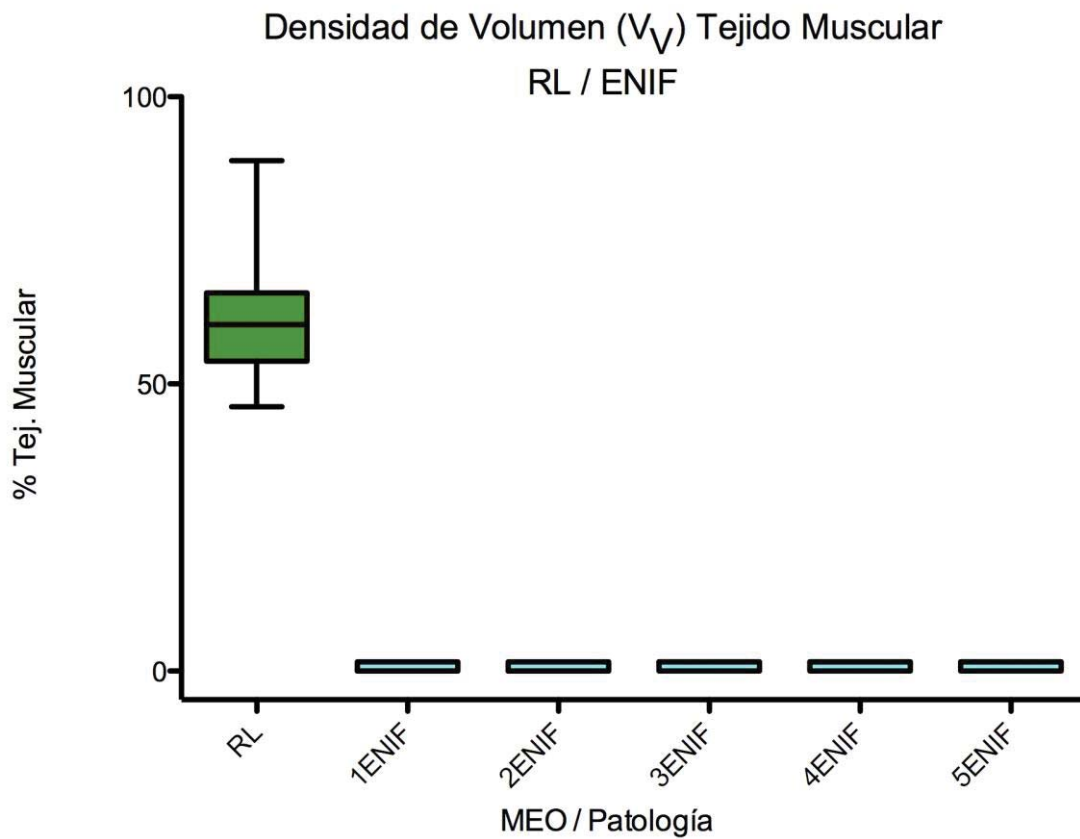


Gráfico 17: V_V de tejido muscular en músculo recto lateral control v/s endotropía infantil o congénita

En la figura 26 se muestra la distribución de tejido muscular del músculo recto lateral control respecto a la muestra asociada a endotropía infantil o congénita.

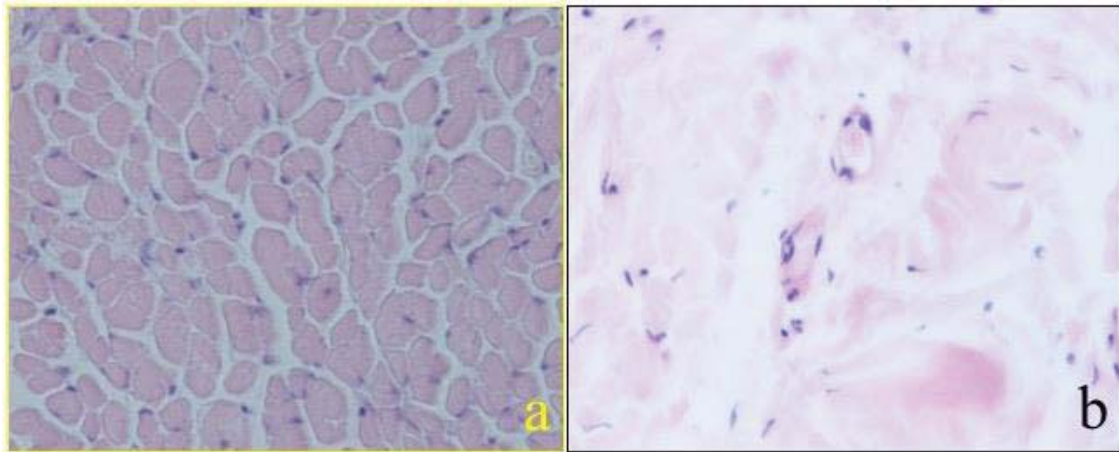


Figura 26: Microscopía óptica mediante tinción con hematoxilina-eosina (40x) de músculo control recto lateral (a) respecto a músculo recto lateral afectado con endotropía infantil o congénita.

XIII.4.2 V_V de Tejido Conectivo

En el gráfico 18 se observa que el músculo recto lateral control presenta una proporción inversa al tejido muscular, indicando menor V_V de tejido conectivo que las muestras con patología de endotropía infantil o congénita. Las muestras de endotropía infantil o congénita señalan una constante en el V_V de tejido conectivo, de aproximadamente un 79%, con diferencias próximas a un 53% mayor que el músculo recto lateral control, presentando una diferencia estadísticamente significativa con cada una de las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 21)

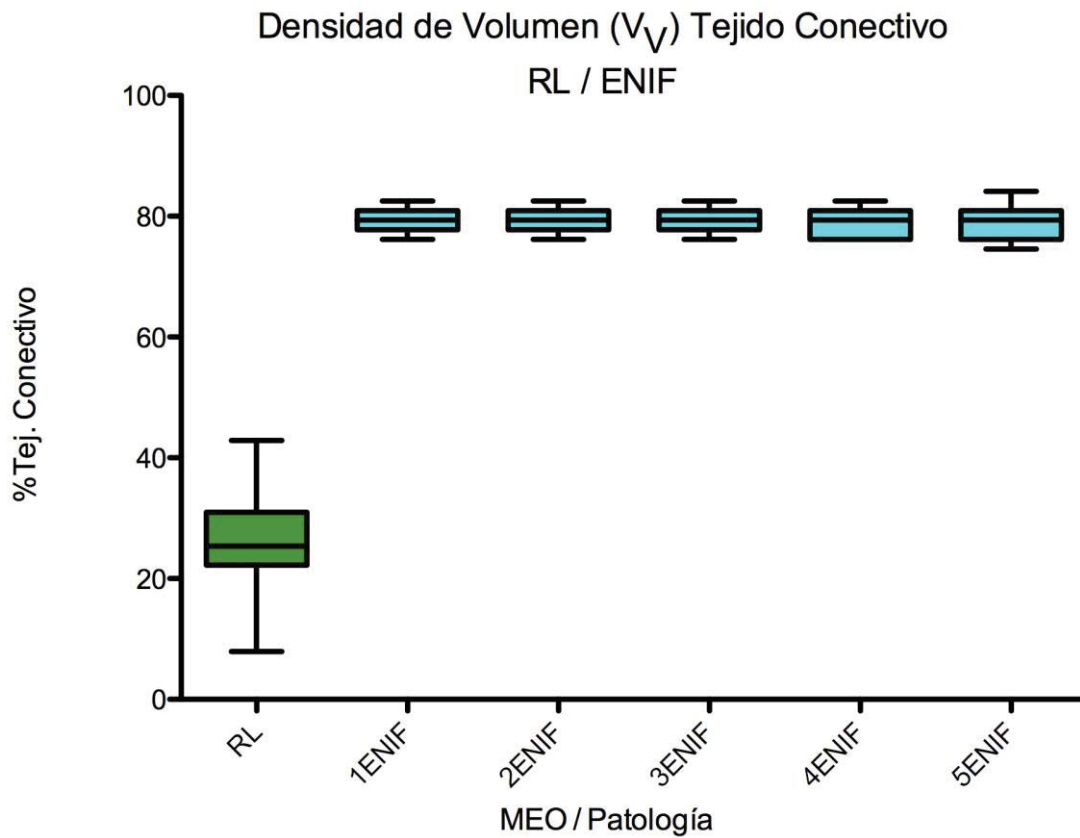


Gráfico 18: V_V de tejido conectivo en músculo recto lateral control v/s endotropía infantil o congénita

En la figura 27 se muestra la distribución de tejido conectivo del músculo recto lateral control respecto a la muestra asociada a endotropía infantil o congénita.

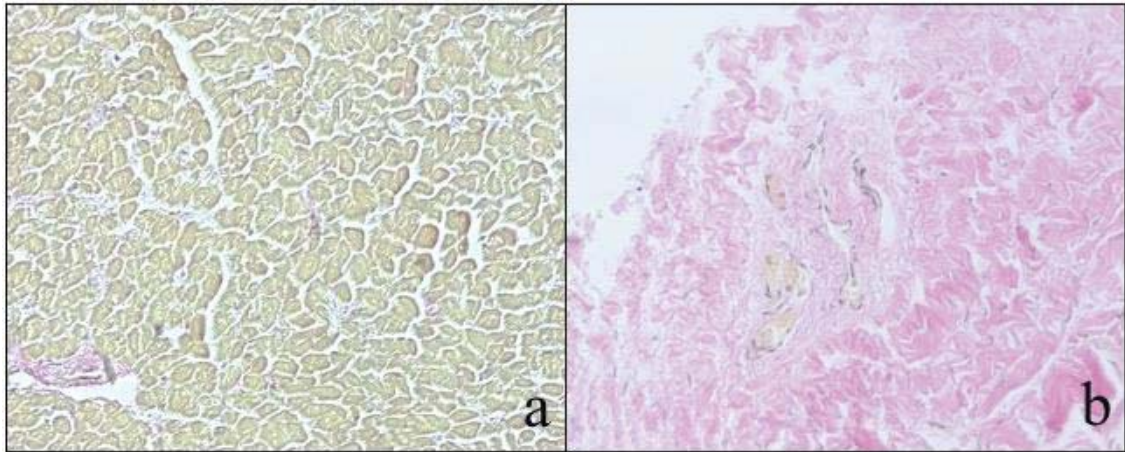


Figura 27: Microscopía óptica mediante tinción con Tricrómico Van Gieson (20x) de musculo control recto lateral(a) respecto a músculo recto lateral afectado con endotropía infantil o congénita.

XIII.4.3 N° de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$

En el gráfico 19 se observa que el músculo recto lateral control presenta mayor número de fibras musculares respecto a las muestras con patología de endotropía infantil o congénita. Las muestras de endotropía infantil o congénita señalan una constante promedio en el número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$ próximas a 0, lo que indica grandes zonas sin fibras, presentando diferencias próximas a 19 fibras musculares promedio más bajo que el músculo recto lateral control, con diferencia estadísticamente significativa para cada una las muestras patológicas ($p < 0,0001$) (ver Anexo 22).

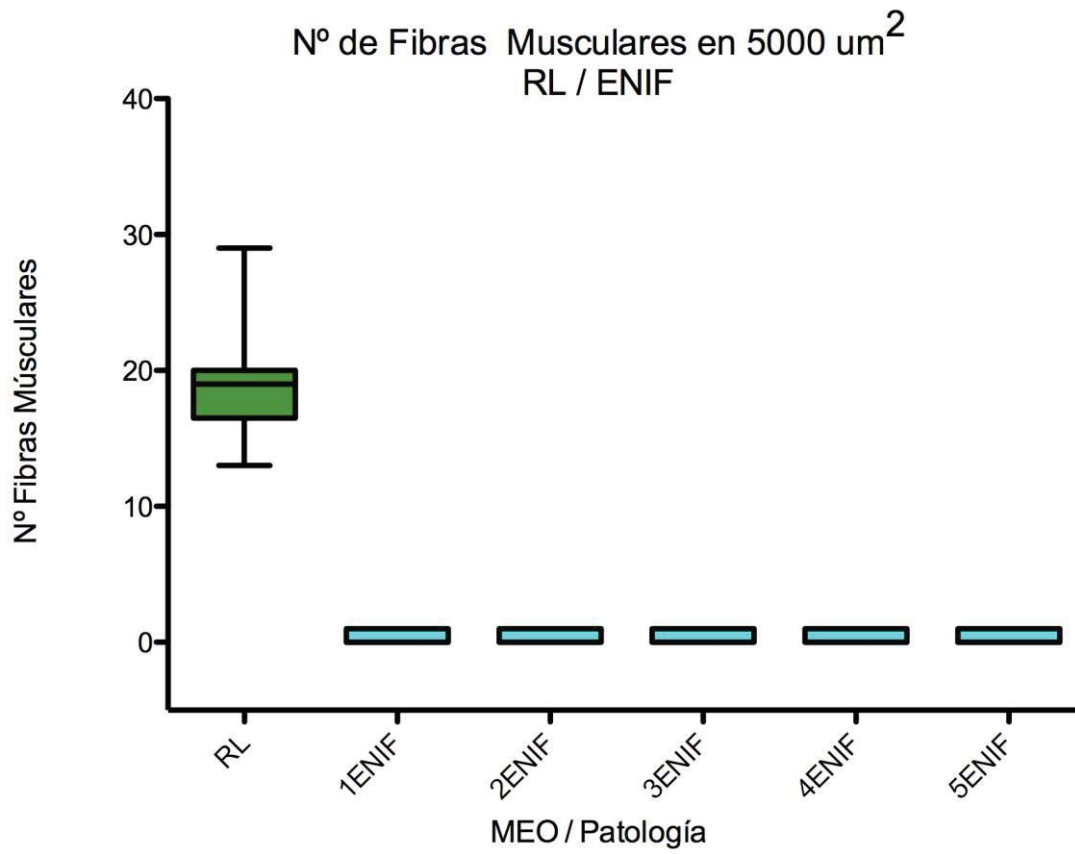


Gráfico 19: Número de fibras musculares por área de $5000\mu\text{m}^2$ en músculo recto lateral control v/s endotropía infantil o congénita

DISCUSIÓN

Los músculos extraoculares son importantes en la cirugía de estrabismo y en la colocación de dispositivos intraorbitarios. Es indiscutible que el conocimiento detallado de la morfología de los músculos extraoculares es fundamental en la cirugía de estrabismo y representa un factor clave para la innovación de técnicas quirúrgicas y procedimientos en la cavidad orbitaria.

Esta es una de las razones por la cual la morfología de los músculos extraoculares ha sido motivo de estudio en los últimos años (Villarreal-Silva et al., 2013), aunque los trabajos realizados sobre su morfometría y posibles variaciones anatómicas no han demostrado una significación en cuanto a la longitud y al ancho (Pimanides et al., 2005; Villarreal-Silva et al., 2013) y tampoco a sus lugares de inserción (Yalçın & Ozan, 2005; Paik & Shin, 2009).

Además, en estudios morfológicos realizados en músculos extraoculares se ha sobrevalorado la relevancia de las poleas musculares (Wong, 2004; van den Bedem et al., 2005; Ruskell et al., 2005) ya que en relación a la mal posición o debilidad de las mismas, sólo pueden explicarse ciertos tipos de estrabismos, como los estrabismos “alfabéticos” (llamados así por la proyección ocular en forma de A o V) o los estrabismos asociados a miopía magna (van den Bedem et al., 2005; Demer, 2007), ya que la fijación del vientre muscular a nivel de la polea evita el deslizamiento lateral de los músculos dentro de la órbita (Remington, 2005; Jiao et al., 2009), pero no las exotropías congénitas, las endotropías parcialmente acomodativas y aún menos los estrabismos producidos por paresia nerviosa (Meyer et al., 1990; Kim et al., 2006; Brazis, 2009; Zuo & Liu, 2012; Yao et al., 2016). Es por ello que nuestros resultados y su discusión giran en torno a la microestructura de los diferentes componentes del

vientre muscular y no de los anexos fasciales, a través de un análisis estereológico cuantitativo.

La estereología es un método que en biología celular permite, aplicando fórmulas matemáticas basadas en la probabilidad geométrica estadísticamente significativa, obtener información tridimensional de células o estructuras tisulares, a partir de cortes microscópicos bidimensionales, seriados, paralelos y equidistantes (Cruz-Orive, 1987; Mandarim-de-Lacerda, 2003; Mühlfeld et al., 2010).

La descripción morfológica y el análisis estructural cuantitativo han contribuido a la resolución de muchos de los problemas, no solamente de citología sino también de patología, de fisiología y de bioquímica, brindando los medios necesarios para su cuantificación (Weibel, 1979; Pérez-Olvera et al., 2012). En nuestro estudio es evidente que no podemos disponer del órgano completo (globo ocular con sus músculos anexos) de pacientes con patología, por lo que consideramos que el método utilizado es una herramienta eficaz para alcanzar los objetivos propuestos.

Con el método estereológico se ha logrado cuantificar la composición total de un órgano, o estructura, a partir de un segmento del mismo (Furrián et al., 2008; Salgado et al., 2011) sean estos anisotrópicos o isotrópicos; con esta metodología se ha realizado el análisis de un vientre muscular de forma precisa (De Campos et al., 2014).

Así, en nuestro estudio, el método estereológico aplicado a cada muestra de músculos extraoculares, tanto control como patológico, nos ha permitido conocer cuantitativamente la constitución histológica del vientre muscular.

A pesar de que un músculo, incluyendo sus tendones de inserción, se define como una estructura anisotrópica, el vientre muscular presenta una isotropía natural (Pérez-Olvera et al., 2012) debido a la disposición paralela de sus fibras. Este hecho determina que la realización de cortes transversales, en cualquier parte de la muestra, nos dé una imagen constante de su constitución, permitiendo la cancelación de la anisotropía, lo cual es prerequisite esencial para la aplicación de cualquier método estereológico en tejidos biológicos (Cruz-Orive & Hunziker, 1986).

El músculo esquelético se define como un tejido de “estructuras periódicas”, es decir, resultante de una secuencia de unidades idénticas en las cuales las miofibrillas están construidas por elementos estrictamente idénticos: las sarcómeras, que presentan simetría bilateral debido a la interconexión de actina y miosina, las cuales se encuentran alineadas de manera periódica (Weibel, 1979).

El análisis estereológico del músculo esquelético en cortes transversales es un método eficiente y fiable en la extrapolación a su constitución total (Eržen, 2004). Este hecho ha sido demostrado en estudios realizados en músculos estriados de ratas, tanto controles como con patología asociada (Zacharová & Kubínová, 1995; Baker et al., 2006; Matsakas & Patel, 2009).

Al realizar el análisis cuantitativo de la histología normal de los músculos extraoculares mediante la estereología, nos ha permitido describir los siguientes parámetros: porcentaje de tejido muscular, porcentaje de tejido colágeno, porcentaje de vasos y número de fibras en $5000\mu\text{m}^2$. Con ello logramos cuantificar numéricamente estos parámetros para cada uno de los músculos extraoculares, lo que consideramos una

aportación innovadora de este trabajo ya que en la literatura revisada sólo hemos encontrado descripciones de carácter cualitativo y cuantitativo al tipo de fibras musculares pero no a la relación numérica entre los distintos tejidos presentes en la constitución de un vientre muscular (Rushbrook et al, 1994; Wasicky et al., 2000). Además, la mayoría de estos estudios han sido realizados en distintos modelos de animales de experimentación, y no en humanos.

En nuestro estudio hemos observado que los músculos rectos horizontales (recto medial y recto lateral) tienen más tejido muscular y menos tejido colágeno en relación al resto de los músculos extraoculares (incluido elevador del párpado superior), siendo estas diferencias estadísticamente significativas en todos los músculos extraoculares, con la excepción del músculo oblicuo inferior. Este resultado ha sido indirectamente referido en la literatura cuando se explica que las latero-versiones son los movimientos más frecuentemente ejecutados (Spencer & Porter, 2006).

En este mismo sentido, el músculo recto medial fue el músculo extraocular que presentó el mayor porcentaje de tejido muscular y el menor porcentaje de tejido fibroso, hallazgo concordante con su participación en movimientos de alta exigencia, como es la convergencia bilateral.

En cuanto al número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$ no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los músculos extraoculares recto medial, recto lateral, recto superior, recto inferior, oblicuo superior y oblicuo inferior pero sí las hubo cuando se compararon todos ellos con el músculo elevador del párpado superior. Esta congruencia era esperable ya que la sincronía en los movimientos oculares requiere de

un equilibrio morfológico, mientras que el elevador del párpado superior no desempeña una función oculomotora propiamente dicha, cumpliendo funciones exclusivamente palpebrales.

De los resultados obtenidos podemos establecer una correlación clínica sobre la existencia de músculos equivalentes y emparejados en su función, demostrando que histológicamente son semejantes en los parámetros estudiados.

Esta similitud histológica es reflejo de un sistema altamente equilibrado, como es la oculomotilidad (Bridgeman & Stark, 1977; AAO, 2014-2015; Bruenech & Kjellefold Haugen, 2015). Este hecho denota gran relevancia al analizar los resultados expuestos en pacientes con estrabismo donde si hay diferencias significativas entre músculos control y patológicos, observándose cambios que alteran la distribución de los parámetros de normalidad que aquí se exponen.

Resulta válido preguntarse si estas diferencias significativas, en densidad de volumen de los diferentes tejidos, están relacionadas con alguna alteración en su desarrollo embrionario, dada la especificidad y complejidad en su formación y constitución a través de una isoforma única y alotipo músculo-esquelético exclusivo e irrepetible para estos músculos (Wieczorek et al., 1985; Hoh & Hughes, 1988; Pedrosa-Domellöf et al., 1993). El desarrollo del tejido conectivo promueve la condensación de los mioblastos y en consecuencia la miogénesis; es por ello que un desorden en este proceso podría provocar dominancia de un tejido conectivo desorganizado dentro de la estructura muscular (AAO, 2017-2018), situación observada en nuestros resultados.

Otro aspecto que consideramos relevante de los resultados obtenidos en nuestras muestras control es que permiten disponer de valores numéricos para cada parámetro histológico de cada uno de los músculos extraoculares, siendo esta aportación interesante para realizar comparaciones con muestras de músculos de pacientes diagnosticados de estrabismo.

Así, en 4 de nuestros 5 pacientes afectados por **paresia del IV nervio craneal** que clínicamente presentaban hiperfunción del músculo oblicuo inferior, se observó un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de tejido conectivo, y en el otro paciente se observó una tendencia al aumento de este tejido, pero sin alcanzar esta significación. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de otros autores que demostraron un aumento de la cantidad de tejido conectivo en pacientes con elevación en aducción por hiperfunción primaria del músculo oblicuo inferior (Stager et al., 2013).

En los mismos 4 pacientes en los que encontramos aumentado el tejido conectivo se observó una disminución estadísticamente significativa del porcentaje de tejido muscular y del número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$, conservando un volumen total equivalente, pero con estructuras inversas. Este resultado está de acuerdo con los hallazgos imagenológicos en pacientes con “hiperfunción” del músculo oblicuo inferior, donde la apariencia denota un volumen general normal respecto a un paciente sin patología (Kono & Demer, 2003). En la literatura consultada se había postulado esta hipótesis (Kono & Demer, 2003) pero consideramos que este estudio es el primero en demostrarlo histológicamente. Así, en pacientes con paresia del IV nervio craneal no existe un aumento del número de sus fibras ni de la cantidad de tejido muscular en el músculo “hiperfuncionante”, que sería el músculo oblicuo inferior, sino todo lo

contrario. Por lo tanto, la hiperfunción del músculo oblicuo inferior no se debería a hiperplasia ni a hipertrofia muscular.

Este hallazgo nos abre a un nuevo paradigma en relación a la forma de cómo se ejerce la hiperfunción del músculo oblicuo inferior, y de cómo se ejerce su acción en aquellos cuadros donde se observa elevación en aducción, debida a paresia del oblicuo superior. Estos resultados resaltan el rol preponderante del tejido conectivo en los cambios funcionales evidenciados clínicamente; otra opción es que haya un cambio en el *input* neural, aunque la influencia de un cambio en la inervación muscular difícilmente podría ser estudiada de forma independiente una vez que el músculo presenta cambios estructurales como los que hemos descrito.

Series previas habían descrito vacuolización en la estructura del músculo hiperfuncionante, lo cual sugiere alternaciones miopáticas del músculo oblicuo inferior. Estos agregados serían más abundantes en pacientes con hiperfunción primaria del oblicuo inferior que en la hiperfunción secundaria a paresia del oblicuo superior (Spencer & McNeer, 1980; Meyer et al., 1984; Choi & Chang, 1992), pero siempre desde una perspectiva más bien cualitativa, lo cual dificulta valorar la relevancia en la patología estudiada, más aún cuando no se pueden establecer comparaciones. Este hecho lo hemos superado gracias a la correlación entre muestras control v/s patología presentando datos de comparación cuantificable a los parámetros descritos.

Estudios de inmunohistoquímica habían indicado un aumento en la expresión de células satélites y de marcadores de remodelación de fibras musculares. Sin embargo, estas fibras no llegan a dar formas maduras de miosina y por lo tanto es concordante

con el hallazgo de que no existe un aumento del número de fibras, ni tampoco hipertrofia, sino un reemplazo por tejido colágeno (Antunes-Foschini et al., 2006).

Kushner (2006) sugiere que al referirse a un músculo hiperfuncionante deberíamos hacerlo por una disminución de su elasticidad o por un aumento de su fuerza. En la patología estudiada (hiperfunción del músculo oblicuo inferior por parálisis del músculo oblicuo superior) nuestros hallazgos serían más concordantes con la hipótesis de que la hiperfunción se debería a una disminución de la elasticidad.

Respecto a la **exotropía intermitente**, o estrabismo divergente, que es una patología menos frecuente que la endotropía, la anatomía de los músculos no había sido suficientemente estudiada, aunque algunos trabajos han intentado describirla (Yao et al., 2016). En un artículo que estudiaba músculos rectos mediales de pacientes con exotropía intermitente se observó atrofia y desorganización de las fibras musculares, hallazgos que eran más evidentes cuanto más tiempo había transcurrido desde el inicio del estrabismo (Zuo & Liu, 2012).

También se ha estudiado la diferencia que existe entre la exotropía infantil y la exotropía intermitente. Así, la ultraestructura de las terminaciones miotendinosas y de sus órganos propioceptores ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en los músculos procedentes de pacientes con estas patologías (Kim et al., 2006) .

Nuestro estudio analizó las diferencias histológicas que existen entre los músculos de sujetos control y de pacientes con exotropía intermitente, a través de muestras del músculo recto medial. Así, en los pacientes con exotropía intermitente, en

los que se obtuvieron muestras de recto medial, se observó una disminución significativa del porcentaje de tejido muscular, un aumento significativo de fibras de colágeno y una disminución significativa del número de fibras musculares cuando se comparaban con muestras de recto medial de cadáveres donados a la ciencia.

Lo anteriormente expuesto plantea dos posibilidades:

- que la presencia de un músculo recto medial anatómicamente anómalo fuera el evento inicial, o que fuera secundario a cambios de la movilidad producida en otros músculos a nivel orbitario
- o bien que se deba a modulaciones a nivel central.

Esta última posibilidad tiene más sentido puesto que los cambios en la estructura histológica aumenta con el tiempo de evolución de la exotropía intermitente, tal como lo describe Yao et al. (2016).

Así, teóricamente un músculo recto medial menos elástico y con menos fibras musculares no lograría contrarrestar la fuerza del músculo recto lateral, lo cual favorecería la aparición de estrabismo, y el tiempo de evolución empeoraría las alteraciones estructurales. Por lo tanto se sustenta la idea de resolver quirúrgicamente y a temprana edad aquellos pacientes que presentan síntomas de descompensación .

Actualmente los *outcomes* que predicen el buen control del estrabismo posterior a la cirugía en la exotropía no son bien entendidos (Hoyt & Pesic, 2012) y, por lo tanto, estudiar las características histológicas es relevante para poder entender los factores de buen pronóstico y el tiempo más adecuado para la cirugía.

Un estudio observacional que incluyó a 87 niños demostró que los resultados quirúrgicos eran malos en 1/3 de los pacientes y que había un porcentaje de un 15% de sobre-corrección. Además se demostró que las técnicas quirúrgicas aplicadas eran similares en aquellos pacientes hipo- e hiper-corregidos. Por lo tanto, las sobre-correcciones no pueden ser evitadas simplemente con que la técnica quirúrgica sea la correcta (Buck et al., 2012).

En relación a la **endotropía parcial acomodativa** observamos presencia de atrofia y fibrosis significativa en el músculo recto lateral. En la literatura consultada no hemos encontrado estudios que evalúen estos parámetros histológicos en humanos, o en animales de experimentación, con endotropía parcial acomodativa pura. En ese sentido, este trabajo sería pionero en la descripción de las alteraciones estructurales del músculo recto lateral en esta entidad clínica.

Meyer et al. (1990) describieron histológicamente los músculos recto lateral de 4 pacientes con endotropía asociada a alta miopía. En tres de ellos observaron exclusivamente tejido fibroso y ausencia completa de fibras musculares. En el otro caso había un 80% de tejido colágeno y un 20% de tejido necrótico. Estos hallazgos coinciden con nuestros resultados, dónde encontramos una ausencia casi total de fibras musculares y la presencia casi exclusiva de tejido conectivo.

Otra observación interesante es que la presencia de atrofia y fibrosis de los músculos rectos laterales se ha demostrado en pacientes con diversos tipos de endotropías. En esta investigación se identificaron dichas alteraciones en pacientes en ambas endotropías estudiadas.

Respecto a la **endotropía infantil o congénita** destaca, al igual que en endotropía parcial acomodativa, la presencia de importante fibrosis y atrofia muscular en los músculos rectos laterales. Son escasas las publicaciones que describen la histopatología del músculo recto lateral en pacientes con endotropía infantil o congénita. El enfoque de las publicaciones previas ha sido categóricamente el análisis ultra-estructural a nivel de receptores, como se describe en párrafo siguiente.

Corsi et al. (1990) describen las características de los receptores propioceptivos de la unión miotendínea de humanos sin estrabismo y de 11 pacientes con endotropía infantil o congénita. Concluyen que, en comparación a los sanos, los receptores de pacientes con endotropía infantil o congénita presentan menor tamaño y una organización interna irregular (Sodi et al., 1988), proponiendo la hipótesis que la alteración del *input* propioceptivo podría jugar un rol en la patogénesis de la endotropía infantil o congénita.

Por otro lado, ha sido descrito la presencia de atrofia y fibrosis significativa de los músculos rectos laterales en subtipos de endotropías distintos a la endotropía infantil o congénita (Meyer et al., 1990). Sin embargo, no se ha podido determinar si la alteración estructural del músculo recto lateral es la causa o la consecuencia de la endotropía, pero de acuerdo a lo revisado, lo complejo del desarrollo embriológico permite un mayor “error” en la formación del músculo extraocular provocando un desorden en las fibras musculares y desorganización interna de los fascículos. (Wieczorek et al., 1985; Pedrosa–Domellöf et al., 1993; Pedrosa-Domellöf et al., 2000).

En el estudio de Tychsen et al. (2008), en el que comparan histológicamente rectos laterales de monos sin estrabismo y de monos con endotropía infantil espontánea iniciada antes de los 2 meses de edad, los autores descartan la hipótesis de que alteraciones en la composición del recto lateral sea un factor causal en la endotropía infantil, atribuyendo la causa a mecanismos puramente centrales. Esto contrasta de forma importante con nuestros resultados, lo que probablemente se deba a las diferencias metodológicas, ya que sus conclusiones respecto al músculo extraocular son obtenidas cuantitativamente a través de la observación de Resonancia Nuclear Magnética y cortes anatómicos microscópicos midiendo áreas musculares de forma planimétrica, sin especificar los cambios morfológicos de cada tejido de los músculos extraoculares.

En la endotropía infantil o congénita se demuestra la existencia de atrofia y de fibrosis, pudiendo ser ésta una alteración primaria (causa) o secundaria (consecuencia). Dado nuestros resultados y lo descrito por Tychsen et al. (2008) hace presumir que es una alteración primaria y que se mantiene en el tiempo sin más alteraciones de las que se presentan inicialmente ya que, los márgenes de edad al momento de la cirugía, fueron de 1 a 17 años y de 3 a 19 años respectivamente en cada estudio, donde no se encontraron diferencias cuantitativas en la histopatología muscular.

Sería interesante poder analizar la histopatología en pacientes de mayor edad (sobre 20 años) para ver si se mantienen las mismas características histopatológicas observadas en el grupo estudiado, pero la indicación de resolución quirúrgica de esta patología hace altamente improbable hallar casos mayores de 20 años con diagnóstico de endotropía infantil que no hayan sido tratados quirúrgicamente.

CONCLUSIONES

1. La estereología y su metodología permite de manera eficiente y efectiva obtener datos cuantificables de la morfología de los músculos extraoculares a través de un segmento de los mismos, lo cual facilita su comparación con un segmento muscular con diagnóstico patológico obtenido en una biopsia, pudiendo extrapolar los datos al músculo en su totalidad por el ejercicio estadístico que realiza.
2. Existe una correlación entre las alteraciones clínico-funcionales observadas en los músculos extraoculares de los pacientes con distintos tipos de estrabismo y los cambios a nivel histológico del tejido muscular y conectivo.
3. En músculos extraoculares sin patología es posible establecer una correlación sobre la existencia de músculos equivalentes y emparejados en su función, demostrando que histológicamente son semejantes en los parámetros estudiados.
4. En esta equivalencia y emparejamiento funcional, los músculos recto medial y recto lateral presentan más tejido muscular y menos tejido conectivo. Este hecho se puede relacionar con que las latero-versiones son los movimientos que más frecuentemente se ejecutan.
5. El músculo recto medial fue el músculo extraocular que presentó el mayor porcentaje de tejido muscular y el menor porcentaje de tejido fibroso, hallazgo concordante con su participación en movimientos de alta exigencia, como es la convergencia bilateral.

6. En el número de fibras musculares en $5000\mu\text{m}^2$ no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 6 músculos extraoculares que tienen una función directa sobre el globo ocular. Sin embargo, sí las hubo cuando se compararon todos ellos con el músculo elevador del párpado superior. Este hallazgo justifica que para que exista una sincronía en los movimientos oculares se requiere de un número de fibras musculares equivalentes entre los músculos extraoculares con función directa en el globo ocular.

7. Hemos comprobado diferencias estadísticamente significativas entre músculos del grupo control y del grupo de músculos patológicos, tanto en densidad de volumen muscular, de tejido conectivo y de vasos, así como en el número de fibras musculares por área determinada, observándose cambios cualitativos y cuantitativos que alteran la distribución de los parámetros de normalidad.

8. La hiperfunción del músculo oblicuo inferior por parálisis del músculo oblicuo superior en la paresia del IV nervio craneal, no se debería a hiperplasia ni a hipertrofia muscular ya que nuestros resultados demuestran que la hiperfunción se debe a una disminución de la elasticidad del músculo, por el aumento de tejido conectivo.

9. Consideramos que la hipofunción del músculo recto medial es debida a los cambios morfológicos que se observan histológicamente en la exotropía intermitente. Estos cambios muestran una disminución significativa del porcentaje de tejido muscular y una disminución del número de fibras musculares lo que determina que no pueda contrarrestar la fuerza del músculo

recto lateral. Además, se observa un aumento significativo del porcentaje de fibras de colágeno lo que genera pérdida de su elasticidad habitual.

10. El estudio realizado en el músculo recto lateral en casos de endotropía acomodativa demostró atrofia y fibrosis significativa, con ausencia casi total de fibras musculares y la presencia casi exclusiva de tejido conectivo. Este hecho imposibilita equilibrar la fuerza de este músculo con su antagonista, lo que es coincidente con lo demostrado en la literatura en diversos tipos de endotropía, incluso en endotropía infantil.

REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal AB, Feng CY, Altick AL, Quilici DR, Wen D, Johnson LA, von Bartheld CS. Altered Protein Composition and Gene Expression in Strabismic Human Extraocular Muscles and Tendons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(13): 5576–85.
2. American Academy of Ophthalmology (AAO). Basic and Clinical Science Course Section 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. 2017-2018
3. American Academy of Ophthalmology (AAO). Basic and Clinical Science Course Section 6: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2014-2015.
4. Antunes-Foschini RM, Ramalho FS, Ramalho LN, Bicas HE. Increased Frequency of Activated Satellite Cells in Overacting Inferior Oblique Muscles from Humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(8): 3360-5.
5. Baker BA, Mercer RR, Geronilla KB, Kashon ML, Miller GR, Cutlip RG. Stereological analysis of muscle morphology following exposure to repetitive stretch-shortening cycles in a rat model. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006; 31(2): 167-79.
6. Brazis PW. Isolated Palsies of Cranial Nerves III, IV and VI. *Semin Neurol.* 2009; 29(1): 14–28.
7. Bridgeman B, Stark L (eds). Ewald Hering The Theory of Binocular Vision. New York, Springer Science + Business Media. 1977.
8. Bruenech JR, Kjellevold Haugen IB. How does the Structure of Extraocular Muscles and their Nerves affect their function?. *Eye.* 2015; 29(2): 177–83.
9. Buck D, Powell CJ, Sloper JJ, Taylor R, Tiffin P, Clarke MP. Surgical intervention in Childhood Intermittent Exotropia: current practice and clinical outcomes from an observational cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(10): 1291–5.
10. Choi DG, Chang BL. Electron Microscopic Study on Overacting Inferior Oblique Muscles. *Korean J Ophthalmol.* 1992; 6(2): 69-75.

11. Christiansen SP. Strabismus Surgery: What's Next?. J AAPOS (American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus). 2009; 13(3): 227-8.
12. Corsi M, Sodi A, Salvi G, Faussone-Pellegrini MS. Morphological Study of Extraocular Muscle Proprioceptor Alterations in Congenital Strabismus. *Ophthalmologica*. 1990;200(3):154-63.
13. Cruz-Orive LM. Particle number can be estimated using a disector of unknown thickness: the selector. *J Microsc*. 1987; 145(Pt 2): 121-142.
14. Cruz-Orive LM, Hunziker EB. Stereology for anisotropic cells: Application to growth cartilage. *J Microsc*. 1986; 143(Pt1): 47-80.
15. Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: A brief survey. *Am J Physiol*. 1990; 258(4 Pt1): L148-56.
16. Dahlmann-Noor AH, Tillaux PJ. P.J. Tillaux: of the way the muscles insert onto the sclera. 1877. *Strabismus*. 2008; 16(4): 174-5.
17. Dauber W. Feneis. *Nomenclatura Anatómica Ilustrada*. 5ª edición. Ed. Masson. 2006.
18. De Campos D, Jotz GP, Heck L, Xavier LL. Sexual dimorphism in the histologic organization of the muscle fibers in human tongue. *J Voice*. 2014; 28(4): 424-9.
19. Demer JL. Pivotal role of orbital connective tissues in binocular alignment and strabismus: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(3): 729- 38.
20. Demer JL. Mechanics of the orbita. *Dev Ophthalmol*. 2007; 40: 132-57.
21. Demer JL, Miller JM, Poukens V, Vinters HV, Glasgow BJ. Evidence for fibromuscular pulleys of the recti extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(6): 1125-36.
22. Dorph-Petersen KA. Stereological estimation using vertical sections in a complex tissue. *J Microsc*. 1999; 195(1): 79-86.

23. Emerson CP, Hauschka SD. Embryonic origin of skeletal muscle. In: Myology: Basic and clinical. 3rd ed. Engel AG and Franzini-Armstrong C. (eds). New York: McGraw-Hill; 2004.
24. Engel JM. Treatment and diagnosis of congenital fourth nerve palsies: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26(5): 353-6.
25. Eržen I. Plasticity of skeletal muscle studied by stereology. *Image Anal Stereol*. 2004; 23(3): 143-52.
26. Furrianca MC, Vásquez B, del Sol M. Estereología Comparativa entre el Bazo del Cuye (*Cavia porcellus*) y la Rata (*Rattus norvegicus*, *Sprague Dawley*). *Int J Morphol*. 2008; 26(3): 529-32.
27. Gilbert SF. *Biología del Desarrollo*. 7^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
28. Greenberg AE, Mohny BG, Diehl NN, Burke JP. Incidence and Types of Childhood Esotropia: a population-based study. *Ophthalmology*. 2007; 114(1): 170-4.
29. Gundersen HJ. The smooth fractionators. *J Microsc*. 2002; 207(Pt 3): 191-210.
30. Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Müller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B. The New stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*. 1988; 96(10): 857-81.
31. Havertape SA, Whitfill CR, Cruz OA. Early-onset accommodative esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1999; 36(2): 69-73.
32. Hoh JF, Hughes S. Myogenic and neurogenic regulation of myosin gene expression in cat jaw-closing muscles regenerating in fast and slow limb muscle beds. *J Muscle Res Cell Motil*. 1988; 9(1): 59-72.
33. Howard CV, Reed MG. *Unbiased stereology: Three-dimensional Measurement in Microscopy*. 2nd ed. Taylor & Francis e-Library, 1998

34. Hoyt CS, Pesic A. The many enigmas of intermittent exotropia. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(10): 1280-2.
35. Infante Contreras C. Fundamentos para la evaluación del crecimiento, desarrollo y función craneofacial. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. 2009.
36. Irvine SR. Histology of the extra-ocular muscles. *Arch Ophthalmol*. 1936; 15(5): 847-58.
37. Jiao YH, Zhao KX, Wang ZC, Qian XH, Wu X, Man FY, Lu W, She HC. Magnetic resonance imaging of the extraocular muscles and corresponding cranial nerves in patients with special forms of strabismus. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122(24): 2998-3002.
38. Kim SH, Yi ST, Cho YA, Uhm CS. Ultrastructural study of extraocular muscle tendon axonal profiles in infantile and intermittent exotropia. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84(2): 182-7.
39. Kono R, Demer JL. Magnetic Resonance Imaging of the Functional Anatomy of the Inferior Oblique Muscle in Superior Oblique Palsy. *Ophthalmology*. 2003; 110(6): 1219-29.
40. Koornneef L. New insights in the human orbital connective tissue. Result of a new anatomical approach. *Arch Ophthalmol*. 1977; 95(7): 1269-73.
41. Kung NH, Van Stavern GP. Isolated ocular motor nerve palsies. *Semin Neurol*. 2015; 35(5): 539-48.
42. Kushner BJ. Multiple mechanisms of extraocular muscle 'overaction'. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(5): 680-8.
43. Lavrich JB. Intermittent exotropia: continued controversies and current management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26(5): 375-81.

44. Lemke BN, Lucarelli MJ. Anatomy of the Ocular Adnexa, Orbit, and Related Facial Structures. In: Black EH, Nesi FA, Calvano CJ, Gladstone G, Levine MR (eds) Smith and Nesi's Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. New York, Springer, 2012
45. Ludwig IH, Chow AY. Scar Remodeling after Strabismus Surgery. J AAPOS (American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus). 2000; 4(6): 326-33.
46. Lueder GT. Basic and Clinical Science Course (BCSC): Pediatric Ophthalmology and Strabismus Section 6 (Basic & Clinical Science Course (BCSC)). 1st Edition. American Academy of Ophthalmology. 30 jun. 2016.
47. Magli A, Carelli R, Esposito F, Bruzzese D. Essential Infantile Esotropia: Postoperative Sensory Outcomes of Strabismus Surgery. Semin Ophthalmol. 2017; 32(6): 663-71.
48. Mandarim-de-Lacerda CA. Stereological Tools in Biomedical Research. An Acad Bras Ciênc. 2003; 75(4): 469-86.
49. Matsakas A, Patel K. Skeletal muscle fibre plasticity in response to selected environmental and physiological stimuli. Histol Histopathol. 2009; 24(5): 611-29.
50. Mattfeldt T, Mall G, Gharehbaghi H, Möller, P. Estimation of surface area and length with the Orientator. J Microsc. 1990; 159(3): 301-17.
51. McClung JR, Allman BL, Dimitrova DM, Goldberg SJ. Extraocular Connective Tissues: A Role in Human Eye Movements?. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(1): 202-5.
52. Meyer E, Ludatscher RM, Lichtig C, Shauly Y, Gdal-On M. End-Stage Fibrosis of the Lateral Rectus Muscle in Myopia with Esotropia. An ultrastructural study. Ophthalmic Res. 1990; 22(4): 259-64.
53. Meyer E, Ludatscher RM, Zonis S. Primary and Secondary Overacting Inferior Oblique Muscles: An ultrastructural study. Br J Ophthalmol. 1984; 68(6): 416-20.

54. Miller JM. Functional anatomy of normal human rectus muscles. *Vision Res* 1989; 29(2): 223-40.
55. Mohny BG. Common Forms of Childhood Strabismus in an Incidence Cohort. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(3): 465-7.
56. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. 8ª ed. Wolters Kluwer, 2018.
57. Morgado A, Salgado C. Evaluación de resultados preliminares obtenidos en la cirugía de estrabismo con la técnica Hang-Back en Red de Salud UC. *Arch Chil Oftal.* 2011; 66(2): 9-14.
58. Mouton PR. Principles and practices of unbiased stereology. An introduction for Bioscientist. Baltimore, John Hopkins University Press, 2002.
59. Mühlfeld C, Nyengaard JR, Mayhew TM. A review of state-of-the-art stereology for better quantitative 3D morphology in cardiac research. *Cardiovasc Pathol.* 2010; 19(2): 65-82.
60. Mustardé JC. The role of Lockwood's suspensory ligament in preventing downward displacement of the eye. *Br J Plast Surg.* 1968; 21(1): 73-81.
61. Osanai H, Abe Si, Rodríguez-Vazquez J, Verdugo-López S, Murakami G, Ohguro H. Human Orbital Muscle: A New Point of View from the Fetal Development of Extraocular Connective Tissues. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 2011; 52: 1501-1506
62. Osanai H, Murakami G, Ohtsuka A, Suzuki D, Nakagawa T, Tatsumi H. Histotopographical study of human periocular elastic fibers using aldehyde-fuchsin staining with special reference to the sleeve and pulley system for extraocular rectus muscles. *Anat Sci Int.* 2009; 84(3): 129-40.
63. Paik DJ, Shin SY. An anatomical study of the inferior oblique muscle: the embalmed cadaver vs the fresh cadaver. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(3): 544-9.

64. Pastor I. Terapia manual en el sistema oculomotor. Técnicas avanzadas para la cefalea y los trastornos del equilibrio. 1ª edición. Barcelona. Elsevier España, 2012.
65. Pediatric Eye Disease Investigator Group. The clinical spectrum of early-onset esotropia: experience of the Congenital Esotropia Observational Study. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133(1): 102-8.
66. Pedrosa-Domellöf F, Holmgren Y, Lucas CA, Hoh JF, Thornell LE. Human extraocular muscles: unique pattern of myosin heavy chain expression during myotube formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(7): 1608-16.
67. Pedrosa-Domellöf F, Gohlsch B, Thornell LE, Pette D. Electrophoretically defined myosin heavy chain patterns of single human muscle spindles. *FEBS Lett*. 1993; 335(2): 239-42.
68. Pérez-Olvera O, Arellano-Balderas S, Rodríguez-Martínez HA. Revisión de los métodos estereológicos y su aplicación en biología celular. *Patol Rev Latinoam*. 2012; 50(2): 63-71.
69. Pimanides D, Young S, Minty I, Spatt J. Familial aplasia of the inferior rectus muscles. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2005; 42(4): 222-7.
70. Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, Brueckner JK. Extraocular Muscles: Basic and Clinical Aspects of Structure and Function. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39(6): 451-84.
71. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2012. pp. 656.
72. Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2nd ed. St Louis (Missouri): Elsevier Inc; 2005.
73. Repka MX. Strabismus Surgery: How Well Do We Do?. *J AAPOS (American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus)*. 2009; 13(1): 1-3.

74. Rosenbaum AL, Santiago AP. *Clinical Strabismus Management: Principles and Surgical Techniques*. Saunders, Philadelphia, 1999.
75. Rouvière H, Delmas A. *Anatomía Humana. Descriptiva, topográfica y funcional*. 11ª edición. Barcelona. Elsevier Masson. 2005.
76. Rushbrook JI, Weiss C, Ko K, Feuerman MH, Carleton S, Ing A, Jacoby J. Identification of alpha-cardiac myosin heavy chain mRNA and protein in extraocular muscle of the adult rabbit. *J Muscle Res Cell Motil*. 1994; 15(5): 505-15.
77. Ruskell GL, Kjellevold Haugen IB, Bruenech JR, van der Werf F. Double insertions of extraocular rectus muscles in humans and the pulley theory. *J Anat*. 2005; 206(3): 295-306.
78. Sadler TW. *Langman. Embriología Médica*. 13ª edición. Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer Health. 2016.
79. Salgado AG, Vásquez B, del Sol M. Estereología de la Glándula Tiroides Humana. *Int J Morphol*. 2011; 29(2): 562-7.
80. Scherle W. A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology. *Mikroskopie*. 1970; 26(1): 57-60.
81. Sodi A, Corsi M, Fausone Pellegrini MS, Salvi G. Fine structure of the receptors at the myotendinous junction of human extraocular muscles. *Histol Histopathol*. 1988; 3(2): 103-13.
82. Spencer RF, McNeer KW. Structural Alterations in Overacting Inferior Oblique Muscles. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98(1): 128-33.
83. Spencer RF, Porter JD. Biological organization of the extraocular muscles. *Prog Brain Res*. 2006; 151: 43-80.
84. Stager DJr, McLoon LK, Felius J. Postulating a Role for Connective Tissue Elements in Inferior Oblique Muscle Overaction (an American

- Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2013; 111: 119-32.
85. Standring S. (Editor-in-Chiefs) *Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 41st edition. New York: Elsevier Limited, 2016.
86. Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc.* 1984; 134(2): 127-36.
87. Thurtell MJ, Kunin M, Raphan T. Role of muscle pulleys in producing eye position dependence in the angular vestibuloocular reflex: a model-based study. *J Neurophysiol.* 2000; 84(2): 639-50.
88. True LD. Morphometric applications in anatomic pathology. *Hum Pathol.* 1996; 27(5): 450-67.
89. Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. (editors). *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation.* 1st edition. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell, 2016.
90. Turvey TA, Golden BA. Orbital Anatomy for the Surgeon. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012; 24(4): 525-36.
91. Tychsen L, Richards M, Wong A, Foeller P, Burhkalter A, Narasimhan A, Demer J. Spectrum of infantile esotropia in primates: Behavior, brains, and orbits. *J AAPOS (American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus).* 2008; 12(4): 375-80.
92. van den Bedem SPW, Schutte S, van der Helm FCT, Simonsz HJ. Mechanical properties and functional importance of pulley bands or «faisceaux tendineux». *Vision Research.* 2005; 45: 2710-4.
93. Villarreal-Silva EE, Hinojosa AJM, Bazaldua CJJ, Martínez FD, Elizondo-Omaña RE, Guzman LSA. A Morphometric Study of the Extraocular Muscles. *Int J Morphol.* 2013; 31(1): 312-20.

94. Wasicky R, Ziya-Ghazvini F, Blumer R, Lukas JR, Mayr R. Muscle fiber types of human extraocular muscles: a histochemical and immunohistochemical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(5): 980-90.
95. Weibel ER. *Stereological Methods. Vol 1. Practical Methods for Biological Morphometry.* Londres, Academic Press, 1979.
96. Wieczorek DF, Periasamy M, Butler-Browne GS, Whalen RG, Nadal-Ginard B. Co-expression of multiple myosin heavy chain genes, in addition to a tissue-specific one, in extraocular musculature. *J Cell Biol.* 1985; 101(2): 618-29.
97. Wong AM. Listing's law: clinical significance and implications for neural control. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49(6): 563-75.
98. Wright KW, Strube YNJ. *Color Atlas of Strabismus Surgery: Strategies and Techniques.* 4th edition. New York: Springer; 2015.
99. Yalçın B, Ozan H. Insertional pattern of the inferior oblique muscle. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139(3): 504-8.
100. Yao J, Wang X, Ren H, Liu G, Lu P. Ultrastructure of medial rectus muscles in patients with intermittent exotropia. *Eye (Lond).* 2016; 30(1): 146-51.
101. Zacharová G, Kubínová L. Stereological methods based on point counting and unbiased counting frames for two-dimensional measurements in muscles: comparison with manual and image analysis methods. *J Muscle Res Cell Motil.* 1995; 16(3): 295-302.
102. Zuo X, Liu G. Study on the changes of fibronectin in the resected medial rectus of patients with concomitant exotropia. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi (Chin J Ophthalmol).* 2012; 48(9): 794-8.

ANEXOS

Anexo 1a: Resolución Inicial Comité Ética



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO - CEC MED UC



Santiago, 19 de Marzo de 2015

SE APROBÓ EL SIGUIENTE PROYECTO

Número Proyecto: **12-074**

Investigador Responsable: **Salgado, Guillermo**
Departamento de Anatomía
Araneda, Silvia
Departamento de Oftalmología

Financiamiento: Fondos departamentales de Oftalmología Concurso Becados.

Título Proyecto : Correlación anatómico-clínica de músculos extra oculares en pacientes adultos y niños sometidos a cirugía de estrabismos primarios y secundarios

Se acusa recibo de los siguientes documentos:

Carta del investigador responsable solicitando la revisión y aprobación de nuevo estudio en referencia.

Documentos revisados y aprobados por el comité:

Proyecto de investigación
Documento de consentimiento informado

Resolución del CEC Med UC :

Esta solicitud ha sido aprobada con fecha 19 de Marzo de 2015 y tiene vigencia de un año. A contar del 18 de Marzo de 2016 el investigador responsable deberá solicitar al Comité de Ética la renovación anual del estudio si desea continuar con él.

Por favor lea cuidadosamente la hoja anexa a esta carta en la que se indican todas sus responsabilidades como investigador responsable de este estudio.

Se le solicita en toda futura correspondencia hacer referencia al número del Proyecto asignado **12-074**

Le saluda atentamente,



DRA. BEATRIZ SHAND KLAGGES
Presidente CEC-MedUC

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC Med UC
MARCOLETA 391 - Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acta del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina
8330024 - SANTIAGO (CEC-Med UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma
TELÉFONO: (56 2) 23547222 fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este Comité
cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia internacional de armonización (GCP-ICH); y con las leyes 19.628 y 19.629
y 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal

Anexo 1b: Última Renovación de Resolución Comité Ética



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO | CEC-MED UC

CERTIFICADO
DE APROBACIÓN
CEC-MEDUC

Santiago, 05 de septiembre de 2017.

SE APROBÓ RENOVACION ANUAL DEL ESTUDIO

ID del proyecto 12-074

Investigador Responsable : San Martín, José
Salgado, Guillermo
Departamentos de Oftalmología y Anatomía.

Título de Investigación PROYECTO : Correlación anatomo clínica de músculos extraoculares en pacientes sometidos a cirugía de estrabismos primarios y secundarios

Sitio de realización : Hospital Clínico UC Christus

Financiamiento: Concurso Becario residente 2012

Se acusa recibo de los siguientes documentos :
Carta del investigador responsable solicitando la revisión y aprobación de renovación anual del estudio.

Documentos revisados y aprobados por el comité :
Solicitud para la aprobación de investigación que involucre seres humanos y/o uso de muestras humanas
Protocolo de investigación
Documento de consentimiento informado versión 2.0 de julio de 2017.

Resolución del Comité :
Se aprueba renovación anual del estudio con fecha 05 de septiembre de 2017.

Se solicita, previo al reclutamiento de pacientes/participantes, timbrar la última versión aprobada del documento de consentimiento Informado y velar, como Investigador Responsable por la realización del proceso de consentimiento informado, utilizando las copias de la versión original (timbradas y firmadas por el CEC MedUC).

Se le solicita en toda futura correspondencia hacer referencia al **ID del proyecto** 12-074

Le saludan cordialmente,

SRA. ANDREA VILLAGRÁN TORRES
Secretaría Ejecutiva CEC-MedUC



DRA. CLAUDIA URIBE TORRES
Presidente CEC-MedUC

Marcoleta 381 - Piso 4. Oficina 42

8330024 - Santiago, Chile

Teléfono: (+56 2) 2234

www.facultadmeduc.puc.cl

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC Med UC

Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acta del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina

(CEC-Med UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma

fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este Comité

cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia internacional de armonización (GCP-ICH), y con las leyes chilenas 20.120

y 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal

cec@med.puc.cl

Anexo 2: Morfometría macroscópica de músculos extraoculares

Músculo	Largo	Ancho	Inserción*
RS	36,97 ± 3,02	8,25 ± 1,33	7,29 ± 1,11
RI	34,22 ± 3,26	6,01 ± 0,82	6,06 ± 0,75
RM	35,05 ± 3,19	7,98 ± 0,65	5,65 ± 0,95
RL	38,93 ± 2,77	7,81 ± 1,12	7,01 ± 0,81
OS	33,42 ± 2,45	6,99 ± 1,52	14,72 ± 1,22
OI	28,66 ± 3,28	9,32 ± 0,58	16,88 ± 1,07
EPS	32,47 ± 3,36	13,71 ± 1,89	---

*Distancia entre limbo o unión esclerocorneal a punto medio de inserción distal tendinosa de cada músculo extraocular

Anexo 3: Correlación de V_V de tejido muscular entre músculos extraoculares

Differences of Least Squares Means								
Effect	MEO	MEO	Estimate	Standard Error	t Value	Adj P	Adj Lower	Adj Upper
MEO	EPS	OI	-6.0317	2.2521	-2.68	0.1104	-12.7549	0.6914
MEO	EPS	OS	-0.1905	2.2521	-0.08	1.0000	-6.9137	6.5327
MEO	EPS	RI	-3.6825	2.2521	-1.64	0.6598	-10.4057	3.0406
MEO	EPS	RL	-10.0952	2.2521	-4.48	0.0003	-16.8184	-3.3721
MEO	EPS	RM	-11.1111	2.2521	-4.93	<.0001	-17.8343	-4.3879
MEO	EPS	RS	-3.5556	2.2521	-1.58	0.6960	-10.2787	3.1676
MEO	OI	OS	5.8413	2.2521	2.59	0.1347	-0.8819	12.5644
MEO	OI	RI	2.3492	2.2521	1.04	0.9431	-4.3740	9.0724
MEO	OI	RL	-4.0635	2.2521	-1.80	0.5471	-10.7867	2.6597
MEO	OI	RM	-5.0794	2.2521	-2.26	0.2723	-11.8025	1.6438
MEO	OI	RS	2.4762	2.2521	1.10	0.9275	-4.2470	9.1994
MEO	OS	RI	-3.4921	2.2521	-1.55	0.7137	-10.2152	3.2311
MEO	OS	RL	-9.9048	2.2521	-4.40	0.0004	-16.6279	-3.1816
MEO	OS	RM	-10.9206	2.2521	-4.85	<.0001	-17.6438	-4.1975
MEO	OS	RS	-3.3651	2.2521	-1.49	0.7480	-10.0883	3.3581
MEO	RI	RL	-6.4127	2.2521	-2.85	0.0723	-13.1359	0.3105
MEO	RI	RM	-7.4286	2.2521	-3.30	0.0200	-14.1517	-0.7054
MEO	RI	RS	0.1270	2.2521	0.06	1.0000	-6.5962	6.8502
MEO	RL	RM	-1.0159	2.2521	-0.45	0.9993	-7.7390	5.7073
MEO	RL	RS	6.5397	2.2521	2.90	0.0624	-0.1835	13.2629
MEO	RM	RS	7.5556	2.2521	3.35	0.0168	0.8324	14.2787

Anexo 4: Correlación de V_V de tejido conectivo entre músculos extraoculares

Effect			Differences of Least Squares Means					
	MEO	MEO	Estimate	Standard Error	t Value	Adj P	Adj Lower	Adj Upper
MEO	EPS	OI	3.0476	1.8831	1.62	0.6707	-2.5741	8.6693
MEO	EPS	OS	1.2698	1.8831	0.67	0.9938	-4.3519	6.8915
MEO	EPS	RI	1.3968	1.8831	0.74	0.9897	-4.2249	7.0185
MEO	EPS	RL	7.2381	1.8831	3.84	0.0032	1.6164	12.8598
MEO	EPS	RM	5.3968	1.8831	2.87	0.0689	-0.2249	11.0185
MEO	EPS	RS	1.5238	1.8831	0.81	0.9838	-4.0979	7.1455
MEO	OI	OS	-1.7778	1.8831	-0.94	0.9647	-7.3995	3.8439
MEO	OI	RI	-1.6508	1.8831	-0.88	0.9756	-7.2725	3.9709
MEO	OI	RL	4.1905	1.8831	2.23	0.2878	-1.4312	9.8122
MEO	OI	RM	2.3492	1.8831	1.25	0.8743	-3.2725	7.9709
MEO	OI	RS	-1.5238	1.8831	-0.81	0.9838	-7.1455	4.0979
MEO	OS	RI	0.1270	1.8831	0.07	1.0000	-5.4947	5.7487
MEO	OS	RL	5.9683	1.8831	3.17	0.0296	0.3466	11.5899
MEO	OS	RM	4.1270	1.8831	2.19	0.3058	-1.4947	9.7487
MEO	OS	RS	0.2540	1.8831	0.13	1.0000	-5.3677	5.8757
MEO	RI	RL	5.8413	1.8831	3.10	0.0360	0.2196	11.4630
MEO	RI	RM	4.0000	1.8831	2.12	0.3435	-1.6217	9.6217
MEO	RI	RS	0.1270	1.8831	0.07	1.0000	-5.4947	5.7487
MEO	RL	RM	-1.8413	1.8831	-0.98	0.9581	-7.4630	3.7804
MEO	RL	RS	-5.7143	1.8831	-3.03	0.0436	-11.3360	-0.09259
MEO	RM	RS	-3.8730	1.8831	-2.06	0.3835	-9.4947	1.7487

Anexo 5: Correlación de V_V de vasos entre músculos extraoculares

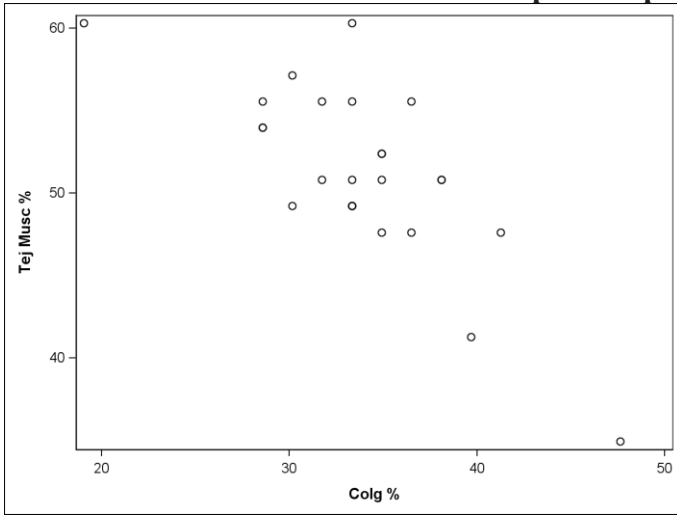
Differences of Least Squares Means								
Effect	MEO	MEO	Estimate	Standard Error	t Value	Adj P	Adj Lower	Adj Upper
MEO	EPS	OI	-0.9300	0.1426	-6.52	<.0001	-1.3823	-0.4777
MEO	EPS	OS	-0.5680	0.1426	-3.98	0.0071	-1.0203	-0.1157
MEO	EPS	RI	-0.09400	0.1426	-0.66	0.9938	-0.5463	0.3583
MEO	EPS	RL	-1.1340	0.1426	-7.95	<.0001	-1.5863	-0.6817
MEO	EPS	RM	-0.8860	0.1426	-6.21	<.0001	-1.3383	-0.4337
MEO	EPS	RS	-0.5060	0.1426	-3.55	0.0208	-0.9583	-0.05370
MEO	OI	OS	0.3620	0.1426	2.54	0.1841	-0.09030	0.8143
MEO	OI	RI	0.8360	0.1426	5.86	<.0001	0.3837	1.2883
MEO	OI	RL	-0.2040	0.1426	-1.43	0.7809	-0.6563	0.2483
MEO	OI	RM	0.04400	0.1426	0.31	0.9999	-0.4083	0.4963
MEO	OI	RS	0.4240	0.1426	2.97	0.0773	-0.02830	0.8763
MEO	OS	RI	0.4740	0.1426	3.32	0.0353	0.02170	0.9263
MEO	OS	RL	-0.5660	0.1426	-3.97	0.0074	-1.0183	-0.1137
MEO	OS	RM	-0.3180	0.1426	-2.23	0.3121	-0.7703	0.1343
MEO	OS	RS	0.06200	0.1426	0.43	0.9994	-0.3903	0.5143
MEO	RI	RL	-1.0400	0.1426	-7.29	<.0001	-1.4923	-0.5877
MEO	RI	RM	-0.7920	0.1426	-5.55	0.0001	-1.2443	-0.3397
MEO	RI	RS	-0.4120	0.1426	-2.89	0.0923	-0.8643	0.04030
MEO	RL	RM	0.2480	0.1426	1.74	0.5970	-0.2043	0.7003
MEO	RL	RS	0.6280	0.1426	4.40	0.0024	0.1757	1.0803
MEO	RM	RS	0.3800	0.1426	2.67	0.1450	-0.07230	0.8323

Anexo 6: Correlación número de fibras musculares entre músculos extraoculares

Differences of Least Squares Means								
Effect	MEO	MEO	Estimate	Standard Error	t Value	Adj P	Adj Lower	Adj Upper
MEO	EPS	OI	5.3600	1.2421	4.32	0.0005	1.6530	9.0670
MEO	EPS	OS	5.0800	1.2421	4.09	0.0013	1.3730	8.7870
MEO	EPS	RI	8.3200	1.2421	6.70	<.0001	4.6130	12.0270
MEO	EPS	RL	5.1600	1.2421	4.15	0.0010	1.4530	8.8670
MEO	EPS	RM	5.5600	1.2421	4.48	0.0003	1.8530	9.2670
MEO	EPS	RS	6.3200	1.2421	5.09	<.0001	2.6130	10.0270
MEO	OI	OS	-0.2800	1.2421	-0.23	1.0000	-3.9870	3.4270
MEO	OI	RI	2.9600	1.2421	2.38	0.2123	-0.7470	6.6670
MEO	OI	RL	-0.2000	1.2421	-0.16	1.0000	-3.9070	3.5070
MEO	OI	RM	0.2000	1.2421	0.16	1.0000	-3.5070	3.9070
MEO	OI	RS	0.9600	1.2421	0.77	0.9872	-2.7470	4.6670
MEO	OS	RI	3.2400	1.2421	2.61	0.1300	-0.4670	6.9470
MEO	OS	RL	0.08000	1.2421	0.06	1.0000	-3.6270	3.7870
MEO	OS	RM	0.4800	1.2421	0.39	0.9997	-3.2270	4.1870
MEO	OS	RS	1.2400	1.2421	1.00	0.9538	-2.4670	4.9470
MEO	RI	RL	-3.1600	1.2421	-2.54	0.1506	-6.8670	0.5470
MEO	RI	RM	-2.7600	1.2421	-2.22	0.2894	-6.4670	0.9470
MEO	RI	RS	-2.0000	1.2421	-1.61	0.6760	-5.7070	1.7070
MEO	RL	RM	0.4000	1.2421	0.32	0.9999	-3.3070	4.1070
MEO	RL	RS	1.1600	1.2421	0.93	0.9665	-2.5470	4.8670
MEO	RM	RS	0.7600	1.2421	0.61	0.9964	-2.9470	4.4670

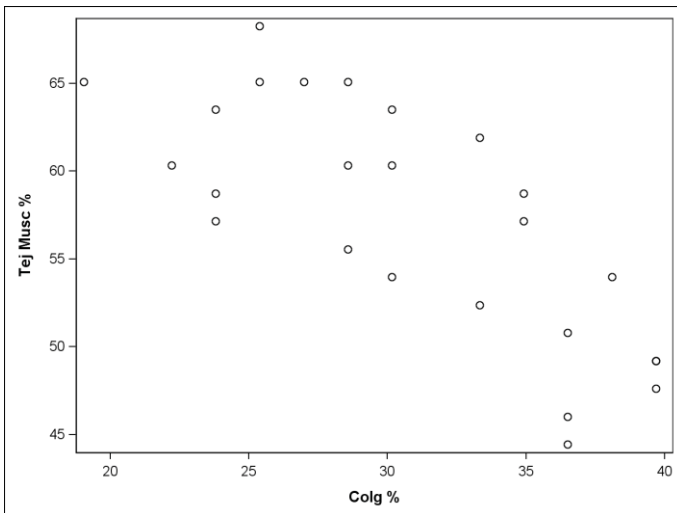
Anexo 7: Correlación entre las variables de Porcentaje de Tejido Muscular y Porcentaje de Tejido Conectivo en los músculos extraoculares

A7-1: Músculo Elevador del Párpado Superior



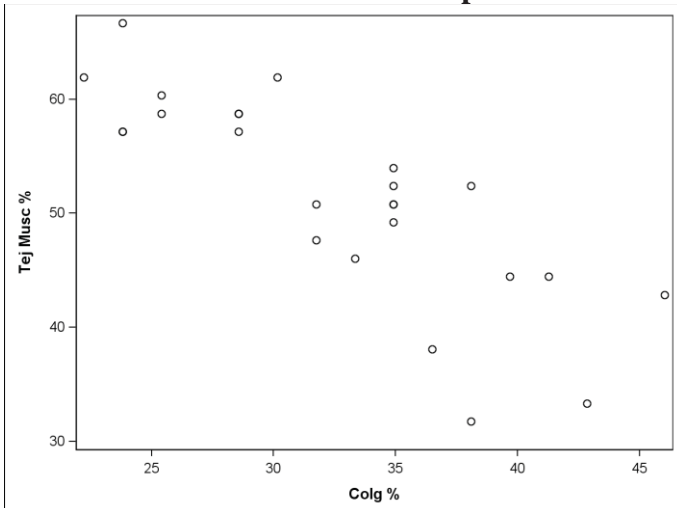
Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	77.6923	4.7979	4	16.19	<.0001
Colg %	-0.7798	0.1401	19	-5.56	<.0001

A7-2: Músculo Oblicuo Inferior



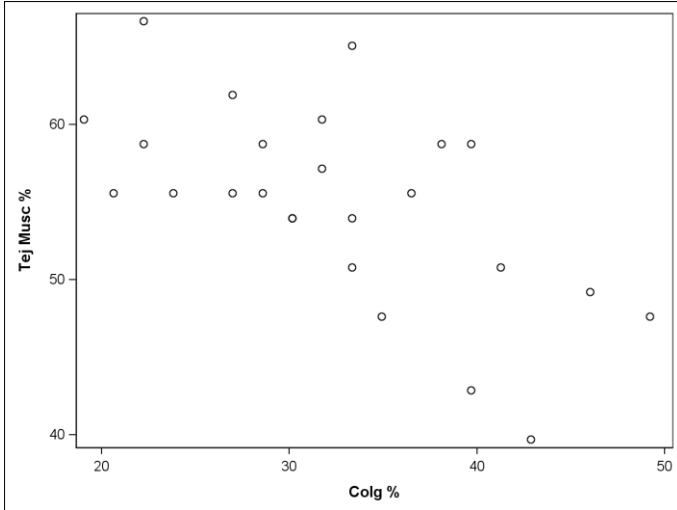
Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	86.9667	4.7303	4	18.39	<.0001
Colg %	-0.9623	0.1476	19	-6.52	<.0001

A7-3: Músculo Oblicuo Superior



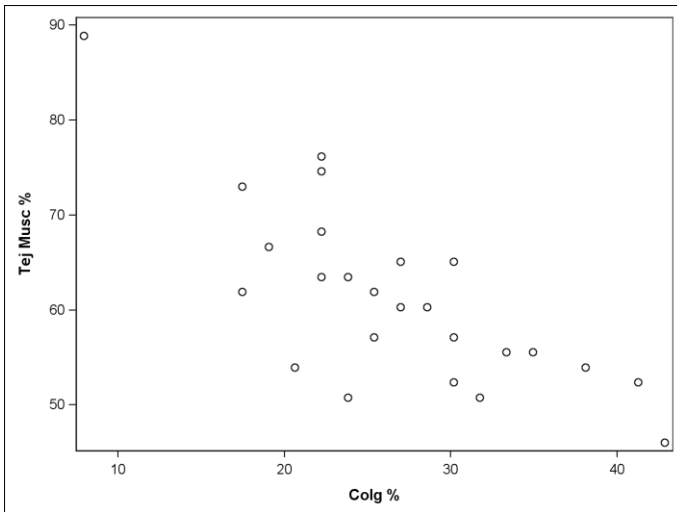
Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	88.0047	5.4922	4	16.02	<.0001
Colg %	-1.1210	0.1649	19	-6.80	<.0001

A7-4: Músculo Recto Inferior



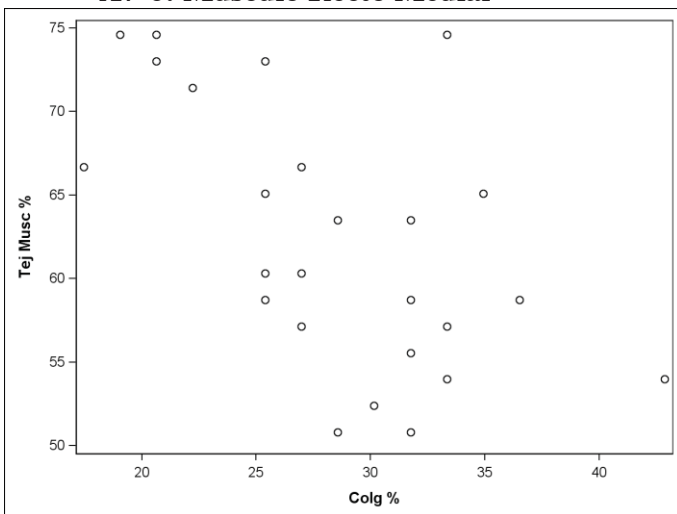
Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	70.9887	4.3670	4	16.26	<.0001
Colg %	-0.4933	0.1309	19	-3.77	0.0013

A7-5: Músculo Recto Lateral



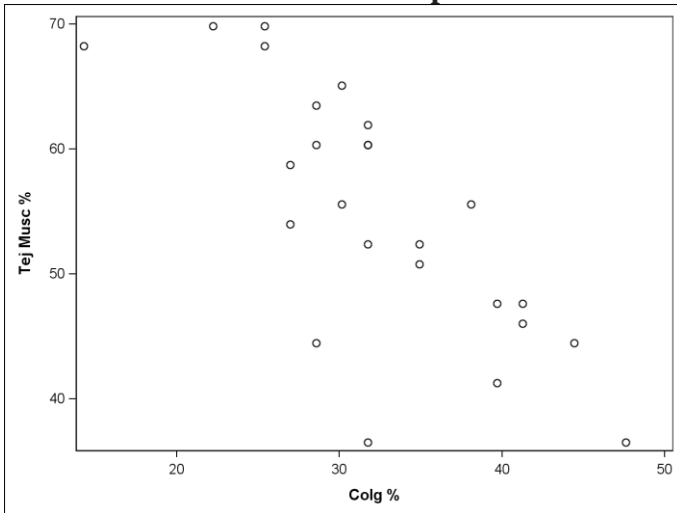
Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	86.1978	4.5710	4	18.86	<.0001
Colg %	-0.9323	0.1645	19	-5.67	<.0001

A7-6: Músculo Recto Medial



Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	83.9490	6.5245	4	12.87	0.0002
Colg %	-0.7571	0.2246	19	-3.37	0.0032

A7-7: Músculo Recto Superior



Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	D F	t Value	Pr > t
Intercept	87.8653	6.1155	4	14.37	0.0001
Colg %	-1.0214	0.1846	19	-5.53	<.0001

Anexo 8: Densidad de Volumen de Tejido Muscular según Patología

	1PIV	2PIV	3PIV	4PIV	5PIV	1EXIN	2EXIN	3EXIN	4EXIN	5EXIN	1ENAC	2ENAC	3ENAC	4ENAC	5ENAC	1ENIF	2ENIF	3ENIF	4ENIF	5ENIF
Number of values	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Minimum	36,51	46,03	50,79	31,75	34,92	14,29	15,87	15,87	14,29	15,87	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25% Percentile	38,89	50,00	55,56	31,75	38,10	16,67	19,05	17,46	17,46	19,05	0,7950	0,0	0,0	0,0	0,7950	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	39,68	50,79	58,73	33,33	39,68	19,05	22,22	22,22	19,05	22,22	1,590	1,590	1,590	1,590	3,170	0,0	0,0	1,590	1,590	1,590
75% Percentile	43,65	55,56	61,90	34,92	41,27	23,02	23,81	23,81	22,22	23,81	1,590	3,170	3,170	3,170	3,170	1,590	1,590	1,590	1,590	1,590
Maximum	44,44	57,14	65,08	39,68	44,44	25,40	28,57	28,57	25,40	28,57	3,170	3,170	3,170	3,170	3,170	1,590	1,590	1,590	1,590	1,590
Mean	40,82	52,44	58,48	33,90	39,56	19,94	21,46	21,27	19,75	21,46	1,524	1,586	1,650	1,333	2,030	0,7632	0,6360	0,8904	0,9540	0,8904
Std. Deviation	2,611	3,090	3,656	2,143	2,505	3,401	3,277	3,752	3,177	3,464	1,071	1,373	1,409	1,348	1,335	0,8107	0,7950	0,8055	0,7950	0,8055
Std. Error	0,5222	0,6181	0,7312	0,4286	0,5010	0,6801	0,6553	0,7504	0,6354	0,6928	0,2143	0,2745	0,2817	0,2697	0,2670	0,1621	0,1590	0,1611	0,1590	0,1611
Lower 95% CI of mean	39,75	51,17	56,97	33,02	38,52	18,53	20,11	19,72	18,43	20,03	1,082	1,020	1,068	0,7763	1,479	0,4285	0,3078	0,5579	0,6258	0,5579
Upper 95% CI of mean	41,90	53,72	59,98	34,79	40,59	21,34	22,81	22,82	21,06	22,89	1,967	2,153	2,231	1,889	2,581	1,098	0,9642	1,223	1,282	1,223

Anexo 9: Densidad de Volumen de Tejido Conectivo según Patología

	1PIV	2PIV	3PIV	4PIV	5PIV	1EXIN	2EXIN	3EXIN	4EXIN	5EXIN	1ENAC	2ENAC	3ENAC	4ENAC	5ENAC	1ENIF	2ENIF	3ENIF	4ENIF	5ENIF
Number of values	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Minimum	49,21	33,33	28,57	39,68	46,03	49,21	53,97	52,38	49,21	53,97	76,19	73,02	74,60	73,02	74,60	76,19	76,19	76,19	76,19	74,60
25% Percentile	50,79	38,89	30,16	42,86	50,79	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56	76,99	74,60	76,19	74,60	76,19	77,78	77,78	77,78	76,19	76,19
Median	55,56	39,68	31,75	44,44	53,97	57,14	58,73	58,73	57,14	58,73	77,78	77,78	77,78	77,78	77,78	79,37	79,37	79,37	79,37	79,37
75% Percentile	57,14	41,27	34,92	44,44	55,56	60,32	61,90	60,32	60,32	61,90	80,16	80,95	80,16	81,75	80,16	80,95	80,95	80,95	80,95	80,95
Maximum	61,90	46,03	38,10	46,03	57,14	63,49	65,08	63,49	63,49	65,08	82,54	92,06	82,54	92,06	82,54	82,54	82,54	82,54	82,54	84,13
Mean	55,05	40,25	32,57	43,49	53,21	57,52	58,60	58,48	57,46	58,79	78,73	78,41	78,16	78,29	78,16	78,99	79,49	78,99	79,05	78,98
Std. Deviation	3,687	2,744	3,010	1,943	2,939	3,405	3,203	2,992	3,488	3,054	2,100	4,225	2,522	4,267	2,522	2,012	2,240	2,012	2,381	2,722
Std. Error	0,7373	0,5487	0,6019	0,3886	0,5879	0,6810	0,6405	0,5985	0,6975	0,6108	0,4200	0,8449	0,5044	0,8535	0,5044	0,4023	0,4481	0,4023	0,4761	0,5444
Lower 95% CI of mean	53,53	39,12	31,33	42,69	51,99	56,12	57,28	57,24	56,02	57,53	77,86	76,67	77,12	76,52	77,12	78,16	78,57	78,16	78,07	77,86
Upper 95% CI of mean	56,57	41,39	33,82	44,29	54,42	58,93	59,92	59,71	58,90	60,05	79,60	80,16	79,20	80,05	79,20	79,82	80,42	79,82	80,03	80,11

Anexo 10: Número de Fibras Musculares en 5000 μm^2 según Patología

	1PIV	2PIV	3PIV	4PIV	5PIV	1EXIN	2EXIN	3EXIN	4EXIN	5EXIN	1ENAC	2ENAC	3ENAC	4ENAC	5ENAC	1ENIF	2ENIF	3ENIF	4ENIF	5ENIF
Number of values	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Minimum	7,000	8,000	10,00	5,000	8,000	0,0	0,0	1,000	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25% Percentile	9,000	12,00	14,50	9,500	9,500	2,000	1,500	1,000	2,000	2,000	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	11,00	14,00	16,00	12,00	11,00	14,00	5,000	4,000	11,00	5,000	1,000	0,0	1,000	0,0	1,000	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
75% Percentile	13,50	16,00	18,50	13,50	13,00	15,00	14,50	14,00	15,00	15,00	1,000	1,000	1,500	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Maximum	21,00	19,00	25,00	16,00	18,00	18,00	16,00	16,00	18,00	16,00	2,000	1,000	2,000	2,000	2,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Mean	11,64	13,96	16,40	11,28	11,68	9,480	7,840	7,040	9,240	8,120	0,8800	0,3200	0,8400	0,5600	0,7200	0,3200	0,2800	0,4800	0,3200	0,2800
Std. Deviation	3,510	2,761	3,291	2,606	2,883	6,844	6,517	6,147	6,673	6,444	0,7257	0,4761	0,8000	0,6506	0,7916	0,4761	0,4583	0,5099	0,4761	0,4583
Std. Error	0,7021	0,5522	0,6583	0,5213	0,5765	1,369	1,303	1,229	1,335	1,289	0,1451	0,09522	0,1600	0,1301	0,15830	0,095220	0,09165	0,10200	0,095220	0,09165
Lower 95% CI of mean	10,19	12,82	15,04	10,20	10,49	6,655	5,150	4,503	6,486	5,460	0,5804	0,1235	0,5098	0,2914	0,3932	0,12350	0,09084	0,2695	0,12350	0,09084
Upper 95% CI of mean	13,09	15,10	17,76	12,36	12,87	12,31	10,53	9,577	11,99	10,78	1,180	0,5165	1,170	0,8286	1,047	0,5165	0,4692	0,6905	0,5165	0,4692

Anexo 11: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Muscular entre Músculo Oblicuo Inferior v/s Patología Paresia del IV Nervio Craneal

	OI	1PIV	2PIV	3PIV	4PIV	5PIV
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	44,44	36,51	46,03	50,79	31,75	34,92
25% Percentile	51,59	38,89	50,00	55,56	31,75	38,10
Median	58,73	39,68	50,79	58,73	33,33	39,68
75% Percentile	63,49	43,65	55,56	61,90	34,92	41,27
Maximum	68,25	44,44	57,14	65,08	39,68	44,44
Mean	57,33	40,82	52,44	58,48	33,90	39,56
Std. Deviation	6,770	2,611	3,090	3,656	2,143	2,505
Std. Error	1,354	0,5222	0,6181	0,7312	0,4286	0,5010
Lower 95% CI	54,54	39,75	51,17	56,97	33,02	38,52
Upper 95% CI	60,13	41,90	53,72	59,98	34,79	40,59
P Value		<0,0001	0,0019	0,4615	<0,0001	<0,0001

Anexo 12: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Conectivo entre Músculo Oblicuo Inferior v/s Patología Paresia del IV Nervio Craneal

	OI	1PIV	2PIV	3PIV	4PIV	5PIV
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	19,05	49,21	33,33	28,57	39,68	46,03
25% Percentile	25,40	50,79	38,89	30,16	42,86	50,79
Median	30,16	55,56	39,68	31,75	44,44	53,97
75% Percentile	36,51	57,14	41,27	34,92	44,44	55,56
Maximum	39,68	61,90	46,03	38,10	46,03	57,14
Mean	30,79	55,05	40,25	32,57	43,49	53,21
Std. Deviation	6,061	3,687	2,744	3,010	1,943	2,939
Std. Error	1,212	0,7373	0,5487	0,6019	0,3886	0,5879
Lower 95% CI	28,29	53,53	39,12	31,33	42,69	51,99
Upper 95% CI	33,30	56,57	41,39	33,82	44,29	54,42
P Value		<0,0001	<0,0001	0,1949	<0,0001	<0,0001

Anexo 13: Comparación de Número de Fibras Musculares en 5000 μm^2 entre Músculo Oblicuo Inferior v/s Patología Paresia del IV Nervio Craneal

	OI	1PIV	2PIV	3PIV	4PIV	5PIV
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	7,000	7,000	8,000	10,00	5,000	8,000
25% Percentile	14,50	9,000	12,00	14,50	9,500	9,500
Median	19,00	11,00	14,00	16,00	12,00	11,00
75% Percentile	23,50	13,50	16,00	18,50	13,50	13,00
Maximum	28,00	21,00	19,00	25,00	16,00	18,00
Mean	18,64	11,64	13,96	16,40	11,28	11,68
Std. Deviation	5,816	3,510	2,761	3,291	2,606	2,883
Std. Error	1,163	0,7021	0,5522	0,6583	0,5213	0,5765
Lower 95% CI	16,24	10,19	12,82	15,04	10,20	10,49
Upper 95% CI	21,04	13,09	15,10	17,76	12,36	12,87
P Value		<0,0001	0,0007	0,1002	<0,0001	<0,0001

Anexo 14: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Muscular entre Músculo Recto Medial v/s Patología Exotropía Intermitente

	RM	1EXIN	2EXIN	3EXIN	4EXIN	5EXIN
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	50,79	14,29	15,87	15,87	14,29	15,87
25% Percentile	56,35	16,67	19,05	17,46	17,46	19,05
Median	60,32	19,05	22,22	22,22	19,05	22,22
75% Percentile	69,05	23,02	23,81	23,81	22,22	23,81
Maximum	74,60	25,40	28,57	28,57	25,40	28,57
Mean	62,41	19,94	21,46	21,27	19,75	21,46
Std. Deviation	7,827	3,401	3,277	3,752	3,177	3,464
Std. Error	1,565	0,6801	0,6553	0,7504	0,6354	0,6928
Lower 95% CI	59,18	18,53	20,11	19,72	18,43	20,03
Upper 95% CI	65,64	21,34	22,81	22,82	21,06	22,89
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 15: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Conectivo entre Músculo Recto Medial v/s Patología Exotropía Intermitente

	RM	1EXIN	2EXIN	3EXIN	4EXIN	5EXIN
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	17,46	49,21	53,97	52,38	49,21	53,97
25% Percentile	25,40	55,56	55,56	55,56	55,56	55,56
Median	28,57	57,14	58,73	58,73	57,14	58,73
75% Percentile	32,54	60,32	61,90	60,32	60,32	61,90
Maximum	42,86	63,49	65,08	63,49	63,49	65,08
Mean	28,44	57,52	58,60	58,48	57,46	58,79
Std. Deviation	5,938	3,405	3,203	2,992	3,488	3,054
Std. Error	1,188	0,6810	0,6405	0,5985	0,6975	0,6108
Lower 95% CI	25,99	56,12	57,28	57,24	56,02	57,53
Upper 95% CI	30,90	58,93	59,92	59,71	58,90	60,05
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 16: Comparación de Número de Fibras Musculares en 5000µm² entre Músculo Recto Medial v/s Patología Exotropía Intermitente

	RM	1EXIN	2EXIN	3EXIN	4EXIN	5EXIN
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	12,00	0,0	0,0	1,000	0,0	0,0
25% Percentile	14,00	2,000	1,500	1,000	2,000	2,000
Median	18,00	14,00	5,000	4,000	11,00	5,000
75% Percentile	21,50	15,00	14,50	14,00	15,00	15,00
Maximum	33,00	18,00	16,00	16,00	18,00	16,00
Mean	18,44	9,480	7,840	7,040	9,240	8,120
Std. Deviation	5,261	6,844	6,517	6,147	6,673	6,444
Std. Error	1,052	1,369	1,303	1,229	1,335	1,289
Lower 95% CI	16,27	6,655	5,150	4,503	6,486	5,460
Upper 95% CI	20,61	12,31	10,53	9,577	11,99	10,78
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 17: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Muscular entre Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Parcial Acomodativa

	RL	1ENAC	2ENAC	3ENAC	4ENAC	5ENAC
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	46,03	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25% Percentile	53,97	0,7950	0,0	0,0	0,0	0,7950
Median	60,32	1,590	1,590	1,590	1,590	3,170
75% Percentile	65,88	1,590	3,170	3,170	3,170	3,170
Maximum	88,89	3,170	3,170	3,170	3,170	3,170
Mean	61,40	1,524	1,586	1,650	1,333	2,030
Std. Deviation	9,652	1,071	1,373	1,409	1,348	1,335
Std. Error	1,930	0,2143	0,2745	0,2817	0,2697	0,2670
Lower 95% CI	57,41	1,082	1,020	1,068	0,7763	1,479
Upper 95% CI	65,38	1,967	2,153	2,231	1,889	2,581
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 18: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Conectivo entre Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Parcial Acomodativa

	RL	1ENAC	2ENAC	3ENAC	4ENAC	5ENAC
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	7,940	76,19	73,02	74,60	73,02	74,60
25% Percentile	22,22	76,99	74,60	76,19	74,60	76,19
Median	25,40	77,78	77,78	77,78	77,78	77,78
75% Percentile	30,96	80,16	80,95	80,16	81,75	80,16
Maximum	42,86	82,54	92,06	82,54	92,06	82,54
Mean	26,60	78,73	78,41	78,16	78,29	78,16
Std. Deviation	7,901	2,100	4,225	2,522	4,267	2,522
Std. Error	1,580	0,4200	0,8449	0,5044	0,8535	0,5044
Lower 95% CI	23,34	77,86	76,67	77,12	76,52	77,12
Upper 95% CI	29,86	79,60	80,16	79,20	80,05	79,20
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 19: Comparación de Número de Fibras Musculares en 5000 μm^2 entre Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Parcial Acomodativa

	RL	1ENAC	2ENAC	3ENAC	4ENAC	5ENAC
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	13,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25% Percentile	16,50	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	19,00	1,000	0,0	1,000	0,0	1,000
75% Percentile	20,00	1,000	1,000	1,500	1,000	1,000
Maximum	29,00	2,000	1,000	2,000	2,000	2,000
Mean	18,84	0,8800	0,3200	0,8400	0,5600	0,7200
Std. Deviation	3,532	0,7257	0,4761	0,8000	0,6506	0,7916
Std. Error	0,7064	0,1451	0,09522	0,1600	0,1301	0,1583
Lower 95% CI	17,38	0,5804	0,1235	0,5098	0,2914	0,3932
Upper 95% CI	20,30	1,180	0,5165	1,170	0,8286	1,047
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 20: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Muscular entre Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Infantil o Congénita

	RL	1ENIF	2ENIF	3ENIF	4ENIF	5ENIF
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	46,03	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25% Percentile	53,97	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	60,32	0,0	0,0	1,590	1,590	1,590
75% Percentile	65,88	1,590	1,590	1,590	1,590	1,590
Maximum	88,89	1,590	1,590	1,590	1,590	1,590
Mean	61,40	0,7632	0,6360	0,8904	0,9540	0,8904
Std. Deviation	9,652	0,8107	0,7950	0,8055	0,7950	0,8055
Std. Error	1,930	0,1621	0,1590	0,1611	0,1590	0,1611
Lower 95% CI	57,41	0,4285	0,3078	0,5579	0,6258	0,5579
Upper 95% CI	65,38	1,098	0,9642	1,223	1,282	1,223
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 21: Comparación de Densidad de Volumen de Tejido Conectivo entre Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Infantil o Congénita

	RL	1ENIF	2ENIF	3ENIF	4ENIF	5ENIF
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	7,940	76,19	76,19	76,19	76,19	74,60
25% Percentile	22,22	77,78	77,78	77,78	76,19	76,19
Median	25,40	79,37	79,37	79,37	79,37	79,37
75% Percentile	30,96	80,95	80,95	80,95	80,95	80,95
Maximum	42,86	82,54	82,54	82,54	82,54	84,13
Mean	26,60	78,99	79,49	78,99	79,05	78,98
Std. Deviation	7,901	2,012	2,240	2,012	2,381	2,722
Std. Error	1,580	0,4023	0,4481	0,4023	0,4761	0,5444
Lower 95% CI	23,34	78,16	78,57	78,16	78,07	77,86
Upper 95% CI	29,86	79,82	80,42	79,82	80,03	80,11
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anexo 22: Comparación de Número de Fibras Musculares en 5000 μm^2 entre Músculo Recto Lateral v/s Patología Endotropía Infantil o Congénita

	RL	1ENIF	2ENIF	3ENIF	4ENIF	5ENIF
Number of values	25	25	25	25	25	25
Minimum	13,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25% Percentile	16,50	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	19,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
75% Percentile	20,00	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Maximum	29,00	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Mean	18,84	0,3200	0,2800	0,4800	0,3200	0,2800
Std. Deviation	3,532	0,4761	0,4583	0,5099	0,4761	0,4583
Std. Error	0,7064	0,09522	0,09165	0,1020	0,09522	0,09165
Lower 95% CI	17,38	0,1235	0,09084	0,2695	0,1235	0,09084
Upper 95% CI	20,30	0,5165	0,4692	0,6905	0,5165	0,4692
P Value		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

